

Aus der Klinik für Anaesthesiologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Neurokognitive Funktion vor und nach Lungentransplantation –  
Einfluss der zerebralen Oxygenierung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Mathias Klemm

aus

Wiesbaden

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatte(r)in: PD Dr. Vera von Dossow

Mitberichterstatte(r): Prof. Dr. Kai Bötzel  
Prof. Dr. Rudolf Hatz

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Roland Tomasi

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1    Lungentransplantation in Deutschland.....	6
1.1.1    Geschichte der Lungentransplantation .....	6
1.1.2    Aktueller Stand der Lungentransplantation .....	7
1.2    Postoperatives kognitives Defizit.....	9
1.2.1    Definition, Inzidenz und klinische Bedeutung .....	9
1.2.2    Risikofaktoren und Pathogenese .....	11
1.3    Messmethoden eines POCD.....	13
1.4    Postoperatives Delir.....	15
1.4.1    Definition, Inzidenz und klinische Bedeutung .....	15
1.4.2    Risikofaktoren und Pathophysiologie .....	17
1.5    Screeningmethoden auf ein postoperatives Delir.....	18
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
3.1    Studienkonzept.....	20
3.1.1    Einschlusskriterien .....	20
3.1.2    Ausschlusskriterien .....	20
3.1.3    Organisatorischer Ablauf .....	21
3.2    Psychomotorische Testverfahren.....	22
3.2.1    Verbal Learning Test .....	23
3.2.2    Stroop-Color-Word-Test .....	24
3.2.3    Concept Shifting Test .....	25
3.2.4    Nursing Delirium Scale .....	26
3.2.5    CAM-ICU Score.....	27
3.3    POCD Berechnung.....	28
3.4    Zerebrale Oximetrie.....	29

3.5	Erhebung sonstiger Daten.....	30
3.6	Statistische Methoden.....	32
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
4.1	Randomisierungsbaum.....	32
4.2	Beschreibung des Baselinekollektivs und des operierten Kollektivs.....	34
4.3	Inzidenz von neurokognitiven Funktionsstörungen und Ergebnisse der Tests...	37
4.3.1	Ergebnisse der POCD-Messungen .....	37
4.3.2	Inzidenz von POCD Anhand der 20-20-Methode.....	38
4.3.3	Inzidenz von Delir.....	38
4.4	Analyse von Perioperativen Risikofaktoren und Outcomeparametern.....	39
4.4.1	Perioperative Risikofaktoren und Outcomeparameter für POCD .....	39
4.4.2	Einfluss der regionalen Sauerstoffsättigung auf POCD .....	42
4.4.3	Perioperative Risikofaktoren und Outcomeparameter für Delir.....	43
4.3.4	Einfluss der regionalen Sauerstoffsättigung auf postoperatives Delir .....	46
4.4	Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	47
4.5	Korrelationsanalysen.....	48
4.6	Einfluss der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung auf das Outcome.....	50
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>52</b>
5.1	Inzidenz von Neurokognitiven Funktionsstörungen.....	52
5.1.1	Inzidenz von POCD nach der 2020-Methode.....	52
5.1.2	Inzidenz von Delir.....	52
5.2	Risikofaktoren für neurokognitive Funktionsstörungen.....	53
5.2.1	Risikofaktoren für POCD .....	53
5.2.1.1	Einfluss der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung auf POCD .....	53
5.2.1.2	Präoperative Risikofaktoren .....	54
5.2.1.3	Intraoperative Risikofaktoren.....	55
5.2.1.4	Postoperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines POCD.....	57

5.2.1.5	Möglicher Einfluss von POCD auf Outcomeparameter .....	57
5.2.2	Risikofaktoren für Delir .....	58
5.2.2.1	Einfluss der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung auf postoperatives Delir.....	58
5.2.2.2	Präoperative Risikofaktoren .....	59
5.2.2.3	Intraoperative Risikofaktoren.....	59
5.2.2.4	Postoperative Risikofaktoren.....	61
5.2.2.5	Möglicher Einfluss von Delir auf Outcomeparameter .....	62
5.3	Wert der zerebralen Oximetrie bei Lungentransplantationen.....	62
5.4	Mögliche Fehlerquellen.....	63
5.4.1	Fallzahl .....	63
5.4.2	Testbedingungen .....	64
5.4.3	Test/Retest Reliabilität .....	64
5.4.4	Keine Kontrollgruppe für die POCD Berechnung.....	65
6.	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>67</b>
6.1	Lungentransplantation und neurokognitive Funktionsstörungen.....	67
6.2	Methodik.....	68
6.3	Ergebnisse.....	69
6.4	Fazit.....	69
7.	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
8.	<b>Abbildungs und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	85
8.2	Tabellenverzeichnis.....	86
9.	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
10.	<b>Danksagung .....</b>	<b>89</b>
11.	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>90</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Lungentransplantation in Deutschland

### 1.1.1 Geschichte der Lungentransplantation

Die Geschichte der Lungentransplantation beginnt tierexperimentell in den 1940er Jahren. Der russische Chirurg Vladimir Demikhov konnte 1947 erstmals den rechten Unterlappen eines Hundes transplantieren [Demikhov, 1969, Margreiter, 2016, Shoja et al., 2010], wobei der Hund nach der Transplantation sieben Tage überlebte [Langer, 2011]. 1950 konnte Metras in Marseille erstmals erfolgreich am Hund eine Lunge unter Erhalt der Bronchialarteriendurchblutung transplantieren [Margreiter, 2016]. Bis in die frühen 1960er Jahre blieb es lediglich bei weiteren Tierversuchen [Margreiter, 2016], wobei sich hier bereits das Team um J. D. Hardy mit über 400 tierexperimentellen Lungentransplantationen hervortat [Margreiter, 2016]. In der Publikation „Re-implantation and homotransplantation of the lung: laboratory studies and clinical potential.“, in der man verschiedene Methoden der Immunsuppression bei lungentransplantierten Hunden untersuchte, nannte das Forschungsteam als Beispiele für Fälle, in denen eine erste experimentelle Lungentransplantation beim Menschen moralisch vertretbar sei, einen 73-jährigen Patienten mit Lungenversagen nach Pneumothorax bei bilateralem Lungenkarzinom. Ebenso nannte es einen 64-jährigen Patienten mit akutem Lungenversagen nach fulminanter Aspiration von Mageninhalt, zu dessen Fall das Team zwar konsultiert wurde, aber nach eigener Aussage technisch und mental noch nicht vollständig vorbereitet gewesen sei [Hardy et al., 1963]. Noch im gleichen Jahr bot sich J. D. Hardy und seinem Team schließlich die Gelegenheit zur ersten erfolgreichen Lungentransplantation beim Menschen. Sie transplantierten am 11.06.1963 in Jackson, Mississippi, einem 58-jährigen Mann mit Bronchialkarzinom und beginnendem Nierenversagen die linke Lunge. Sie konnten mit Hilfe von intraoperativ entnommenen Blutgasanalysen aus der linken A. pulmonalis und V. pulmonalis die Funktion der Transplantatlunge nachweisen. Der Patient verstarb 18 Tage später an Nierenversagen [Hardy, 1999]. In den folgenden 15 Jahren wurden an unterschiedlichen Zentren circa 50 Lungentransplantationen durchgeführt, wobei das Überleben der Patienten von wenigen Stunden bis zu 10 Monaten variierte [Haverich et al., 1991].

Die nächsten beiden Meilensteine der Lungentransplantation wurden am Toronto General Hospital erreicht. Zunächst berichteten Cooper et al. über vier langzeitüberlebende Patienten, von denen drei sogar wieder in ihren Beruf zurückkehren konnten [Cooper et al., 1987]. Dies gelang aufgrund der Entwicklung von Cyclosporin A, welches eine adäquate Immunsuppression mit geringem Risiko schwerer infektiöser Komplikationen ermöglicht [Haverich et al., 1991]. 1987 führten Patterson et al. die erste erfolgreiche Doppellungentransplantation durch [Margreiter, 2016]. Die erste kombinierte Herzlungentransplantation erfolgte bereits 1971 durch Barnard in Kapstadt [Margreiter, 2016].

In Deutschland wurden die ersten klinischen Lungentransplantationen 1967 und 1968 [Margreiter, 2016] durch Bücherl et al. in Berlin durchgeführt [Nasseri et al., 1968]. Es handelte sich dabei um einen 29-jährigen Patienten mit chemischer Pneumonitis durch Salzsäureinhalation und einen 26-jährigen Patienten mit akutem Lungenversagen nach Pneumektomie der rechten Lunge und Pneumonie der verbleibenden linken Lunge. Beide Patienten verstarben innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage [Nasseri et al., 1968]. Das Verfahren konnte sich schließlich ab 1987 in Deutschland von einem experimentellen Verfahren zur etablierten Therapiealternative entwickeln [Gottlieb et al., 2004]. Dabei führte zunächst Borst an der Medizinischen Hochschule Hannover die erste Einzellungen-transplantation durch und 1990 Haverich die erste Doppellungentransplantation [Margreiter, 2016].

### 1.1.2 Aktueller Stand der Lungentransplantation

Im Jahr 2014 wurden laut International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) weltweit 3973 Lungentransplantationen durchgeführt, wobei der Großteil davon auf Doppellungentransplantationen entfällt [Yusen et al., 2016]. In Deutschland wurden im Jahr 2015 insgesamt 295 Lungentransplantationen, davon 27 Einzellungentransplantationen, 262 Doppellungentransplantationen, 2 kombinierte Herzlungentransplantationen und 4 Leber- und Lungentransplantationen, durchgeführt. [Branger, 2016]. Seit 2013 sind die Zahlen leicht rückläufig. Zum Jahresende 2015 waren im Eurotransplantraum 746 Patienten aktiv zur Lungentransplantation gelistet, davon 396 in Deutschland [Branger, 2016], wo derzeit 15 Lungentransplantationszentren existieren [DSO, 2017]. Die Verteilung der verfügbaren Spenderorgane erfolgt in Deutschland durch Eurotransplant. Im Dezember 2011 wurde auch hierzulande der Lung Allocation Score

(LAS), der bereits seit 2005 in den USA verwendet wird, zur Organvergabe eingeführt [Gottlieb et al., 2014]. Gottlieb et al. fanden in ihrer Analyse im Jahr nach der LAS-Einführung einen Rückgang der Wartelistemortalität um 23 % [Gottlieb et al., 2014] bei einem unveränderten 3-Monatsüberleben [Gottlieb et al., 2014]. Die ISHLT gibt die Überlebensraten nach Lungentransplantation für Patienten, die zwischen Januar 1990 und Juni 2014 transplantierte wurden, mit 80 % 1-Jahresüberleben, 65 % 3-Jahresüberleben, 54 % 5-Jahresüberleben und 32 % 10-Jahresüberleben an. Die Patienten lebten im Median weitere 5,8 Jahre und Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebten, sogar 8,0 Jahre nach der Transplantation. Die Haupttodesursachen sind in den ersten 30 Tagen nach der Transplantation Transplantatversagen, Infektionen, Multiorganversagen, kardiovaskuläre Ereignisse und technische Ursachen. Nach dem ersten postoperativen Jahr sind die häufigsten Todesursachen Bronchiolitisobliteranssyndrom, Transplantatversagen und Infektionen, wobei auch maligne Erkrankungen zur Mortalität beitragen [Yusen et al., 2016].

Durch die Erfolge bei der Verbesserung des quantitativen Überlebens nach Lungentransplantationen gewinnt die Frage nach der Qualität der gewonnenen Lebenszeit zunehmend an Bedeutung. Aktuelle Daten zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten durch die Lungentransplantation signifikant verbessert wird [Cohen et al., 2014, Limbos et al., 2000]. Es gibt jedoch auch vermehrt Hinweise darauf, dass ein Teil der Patienten postoperativ eine Verschlechterung der kognitiven Funktion erleidet [Cohen et al., 2014, Smith et al., 2014]. Das neurokognitive Outcome von lungentransplantierten Patienten kann sowohl die Qualität als auch die Quantität der durch die Transplantation gewonnenen Lebenszeit beeinflussen. Postoperative neurokognitive Störungen können sowohl einen vorübergehenden Charakter haben, als auch über Jahre postoperativ fortbestehen und Patienten von einer Rückkehr in ihr tägliches Leben abhalten [Newman et al., 2001a]. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem kognitiven Outcome von Patienten nach ARDS und der Wiedereingliederung in den Arbeitsmarkt [Rothenhäusler et al., 2001]. Eine eingeschränkte kognitive Funktion kann die Compliance der Patienten bei der Medikamenteneinnahme beeinträchtigen [Stilley et al., 2010]. Auch zur Prophylaxe von Pneumonien ist eine gute Compliance der Patienten in der Physiotherapie und Atemgymnastik notwendig. Dies zeigt sich möglicherweise durch die Beobachtung von



Cohen et al., dass die funktionellen Zugewinne nach einer Lungentransplantation mit der kognitiven Funktion assoziiert sind [Cohen et al., 2014].

Auch auf die Therapieentscheidung von kritisch kranken Patienten hat das kognitive Outcome einen Einfluss. Einer Studie von Fried et al. zufolge können Therapien, die eine kognitive Einschränkung als Outcome haben, für Patienten weniger akzeptabel sein als der mögliche Tod [Fried et al., 2002]. Aus diesen Gründen ist es wichtig, die Inzidenz von postoperativen neurokognitiven Funktionsstörungen, wie Delir und postoperativem kognitiven Defizit, zu untersuchen und deren Risikofaktoren zu identifizieren, um in Zukunft eine effektive Prophylaxe zu ermöglichen.

## 1.2 Postoperatives kognitives Defizit

### 1.2.1 Definition, Inzidenz und klinische Bedeutung

Postoperatives kognitives Defizit (postoperative cognitive dysfunction, „POCD“) wurde 1955 erstmals durch Bedford beschrieben. Er beschrieb in seiner Veröffentlichung „Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people“, dass es im von ihm untersuchten Kollektiv von 1193 Patienten, die Allgemeinanästhesie erhalten hatten, bei 120 Patienten im Anschluss zu nachvollziehbaren kognitiven Beeinträchtigungen gekommen ist. Die Aussagen der Angehörigen seien dabei uniform gewesen: „Er konnte seitdem keinen anständigen Brief mehr schreiben ...“, „Er ist seitdem so vergesslich ...“, „Er kann sich seitdem auf nichts mehr konzentrieren ...“, „Er war seitdem einfach nicht mehr der Gleiche ...“ [Bedford, 1955]. Seitdem ist das postoperative kognitive Defizit vermehrt Gegenstand der Forschung geworden (s. Abbildung 1). Heute versteht man darunter eine durch

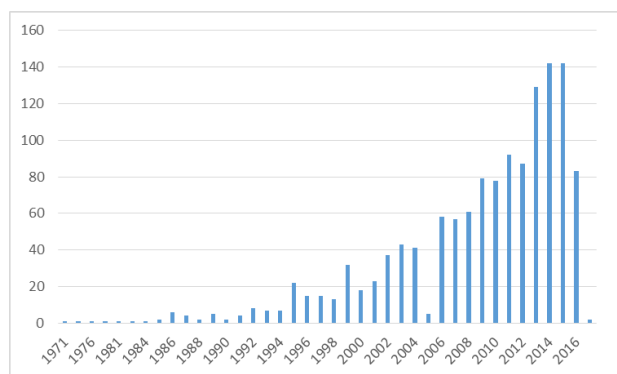


Abbildung 1: Anzahl der Publikationen zum Suchbegriff "(operation) AND cognitive dysfunction" bei Pubmed pro Jahr

Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und verminderte Konzentrationsfähigkeit charakterisierte postoperative Komplikation [Engelhard et al., 2005]. In der Mehrzahl der Fälle ist POCD reversibel, kann jedoch in etwa 1 % der Fälle persistieren [Abildstrom et al., 2000].

Die Inzidenz von POCD wurde in der ISPOCD1 Studie mit 25,8 % am siebten postoperativen Tag und mit 9,9 % drei Monate postoperativ gemessen [Moller et al., 1998]. Das untersuchte Patientenkollektiv der multizentrischen Studie bestand aus 1218 Patienten mit einem Alter von mindestens 60 Jahren, die vor allem thorax- und abdominalchirurgische Operationen erhielten [Moller et al., 1998].

Johnson et al. untersuchten in der ISPOCD2 Studie, deren Ergebnisse sie 2002 veröffentlichten, mit der gleichen Methodik ein Kollektiv von 508 Patienten zwischen 40 und 60 Jahren. Die Inzidenz von POCD war hierin mit 19,2 % am siebten postoperativen Tag und mit 6,2 % nach drei Monaten jeweils signifikant niedriger [Johnson et al., 2002].

In einer weiteren Studie mit der gleichen Methodik von Rasmussen et al., die 2003 veröffentlicht wurde, wurde die Inzidenz von POCD nach Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie bei über 60-Jährigen verglichen. Dabei zeigte sich nach Allgemeinanästhesie eine Inzidenz von 19,7 % nach einer Woche und von 14,3 % nach drei Monaten. Die Inzidenz in der Gruppe mit Regionalanästhesie unterschied sich dabei nicht signifikant von den Patienten mit Allgemeinanästhesie [Rasmussen et al., 2003].

Monk et al. veröffentlichten 2008 die Ergebnisse einer weiteren Studie zu Inzidenz und Risikofaktoren von POCD und fanden darin in einem Kollektiv von 1064 Patienten eine Inzidenz von POCD bei Krankenhausentlassung von 30 % bis 41 %. Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der 18- bis 39-Jährigen und der 40- bis 59-Jährigen oder der über 60-Jährigen. Die Inzidenz war in der Gruppe der über 60-Jährigen jedoch im Vergleich zu den 40- bis 59-Jährigen signifikant erhöht. Drei Monate postoperativ lag die Inzidenz von POCD bei 5,7 % bei den 18- bis 39-Jährigen, bei 5,6 % bei den 40- bis 59-Jährigen und bei 12,7 % bei den über 60-Jährigen [Monk et al., 2008].

In kardiochirurgischen Patientenkollektiven werden mit 40 % bis 53 % besonders hohe POCD-Inzidenzen gemessen [Gao et al., 2005, Newman et al., 2001b]. Dies ist im Rahmen dieser Studie von besonderer Bedeutung, da kardiochirurgische Eingriffe in Bezug auf Invasivität und die Verwendung von extrakorporaler Zirkulation von den bisher untersuchten Eingriffen am ehesten mit einer Lungentransplantation vergleichbar sind. Nach Lungentransplantation konnte eine Inzidenz von milder kognitiver Beeinträchtigung von 67 % und moderater kognitiver Beeinträchtigung von 5 % nachgewiesen werden [Cohen et al., 2014].

Hinsichtlich der klinischen Bedeutung von POCD konnten Monk et al. erstmals einen Zusammenhang von POCD und erhöhter Mortalität im ersten postoperativen Jahr zeigen [Monk et al., 2008]. Bei den Patienten ohne POCD lag die Mortalität bis zur Nachuntersuchung nach drei Monaten bei 3,4 %, während die Mortalität bei Patienten mit POCD bei 6,5 % lag [Monk et al., 2008]. Steinmetz et al. untersuchten über den Zeitraum von 1994 bis 2007 die Langzeitauswirkung von POCD an einem Kollektiv aus 701 Patienten, die an der ISPOCD1 oder ISPOCD2 Studie teilgenommen hatten. Darin zeigte sich kein Zusammenhang zwischen POCD eine Woche postoperativ und erhöhter Mortalität. Ein POCD nach drei Monaten hingegen erhöhte die Mortalität um eine hazard ratio von 1,63. Zusätzlich fand man für Patienten, bei denen POCD eine Woche postoperativ auftrat, ein erhöhtes Risiko, vorzeitig aus dem Arbeitsmarkt auszusteigen [Steinmetz et al., 2009].

### 1.2.2 Risikofaktoren und Pathogenese

Bei der Pathogenese und den Risikofaktoren muss man beim postoperativen kognitiven Defizit von einem multifaktoriellen Geschehen ausgehen. Man kann dabei patientenbezogene, operative und medikamentöse Faktoren unterscheiden. So kann bei einem Patienten mit ausgeprägtem Risikoprofil wie hohem Alter, vorbestehender kognitiver Beeinträchtigung und niedrigem Bildungsgrad bereits eine kleine Noxe zum POCD führen, während bei einem Patienten ohne eine solche Prädisposition eine ausgeprägtere Noxe von Nöten ist [Engelhard et al., 2005]. Moller et al. fanden im Rahmen der ISPOCD1 Studie höheres Alter, längere Anästhesiedauer, niedrigeren Bildungsgrad, Notwendigkeit einer zweiten Operation, postoperative Infektionen und respiratorische Komplikationen als prädisponierende Faktoren. Als Risikofaktoren für ein spätes POCD (drei Monate postoperativ) identifizierten sie höheres Alter und präoperative Gabe von Benzodiazepinen [Moller et al., 1998]. Monk et al. nennen als Prädiktoren für das Auftreten von POCD bei Krankenhausentlassung Delir und höhere Opioiddosen während des Krankenhausaufenthalts. Dabei argumentieren sie in der Diskussion, dass es sich bei den Patienten mit Delir und frühem POCD bei diesem auch um eine Fehldiagnose eines subklinischen Delirs handeln könnte. Bei den Opioiden halten sie es für möglich, dass das schlechtere Abschneiden in den kognitiven Tests eine direkte Folge der Opioidnebenwirkungen oder durch die Ablenkung der Patienten durch ein höheres Schmerzniveau bedingt ist. Für ein prolongiertes POCD drei Monate postoperativ identifizierten sie vier unabhängige Risikofaktoren: Höheres Alter, niedrigeres

Bildungsniveau, vorausgegangener Schlaganfall ohne Residuen und POCD bei Krankenhausentlassung [Monk et al., 2008]. Silbert et al. identifizierten in einer 2015 veröffentlichten Studie vorbestehende kognitive Beeinträchtigung als Risikofaktor für POCD. Bei den Patienten mit ebendieser Beeinträchtigung fand sich eine POCD-Inzidenz von 25,3 % sieben Tage postoperativ, 14,9 % drei Monate postoperativ und 9,4 % ein Jahr postoperativ. In der Vergleichsgruppe ohne vorbestehende kognitive Beeinträchtigung betrug die Inzidenz zu den entsprechenden Zeitpunkten 13,3 %, 7,1 % und 1,1 % [Silbert et al., 2015]. Johnson et al. identifizierten bei Patienten zwischen 40 und 60 Jahren als Risikofaktoren für frühes POCD sieben Tage postoperativ längere Anästhesiedauer, supportive Epiduralanästhesie, bestimmte Operationsarten (Eingriffe im oberen Abdomen), vorbestehende Herzerkrankungen, Alkoholabstinenz und Einnahme von Opioiden weniger als 24 Stunden vor Testung [Johnson et al., 2002]. Sie argumentieren dabei, dass die fehlende Gewöhnung an zentral sedierende Substanzen bei Alkoholabstinenz zu einer höheren Sensibilität auf die Wirkung von beispielsweise Opioiden führt. Die Assoziation von Epiduralanästhesie und POCD war für sie überraschend, da sie einen umgekehrten Effekt erwartet hatten und sie den Effekt mit den vorliegenden Daten nicht zum Beispiel durch größere Operationen erklären konnten [Johnson et al., 2002]. Rasmussen et al. untersuchten in ihrer 2003 veröffentlichten Studie den Einfluss von Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie auf die Inzidenz von POCD und konnten dabei eine erhöhte Inzidenz von POCD nach Allgemeinanästhesie nachweisen (21,2 % nach sieben Tagen und 13,1 % nach drei Monaten bei Allgemeinanästhesie gegenüber 12,7 % nach sieben Tagen und 14,3 % nach drei Monaten bei Regionalanästhesie) [Rasmussen et al., 2003].

Im Vergleich zur Pathophysiologie des Delirs ist die Pathophysiologie von POCD bisher in Studien weniger ausführlich untersucht worden. Sie gehören zwar beide zu einem Kontinuum von postoperativen neurokognitiven Funktionsstörungen, sollten jedoch als zwei verschiedene Entitäten betrachtet werden [Krenk et al., 2010]. Patienten mit einem länger bestehenden postoperativen Delir haben jedoch ein höheres Risiko für die Entwicklung eines frühen POCD. Hinsichtlich eines späten POCD nach 3 Monaten scheint ein postoperatives Delir jedoch keinen Einfluss zu haben [Rudolph et al., 2008]. Dabei bleibt die Pathophysiologie von POCD leider bis heute nur unzureichend verstanden [Gao et al., 2005]. Als pathophysiologischen Einfluss des verwendeten Anästhesieverfahrens

nennen Krenk et al. in ihrer Review zwar einen gesicherten Einfluss verschiedener Anästhetika auf eine gesteigerte Apoptose im Tierversuch, jedoch finden sie in klinischen Studien am Menschen keinen belegten Zusammenhang zwischen dem Einsatz von bestimmten Narkotika und POCD [Krenk et al., 2010]. Weitere mögliche Auslöser von POCD sind perioperativ erhöhte Entzündungsmediatoren. Ramlawi et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhtem CRP, IL-1 $\beta$  und IL-10 und der Entwicklung einer neurokognitiven Dysfunktion nachweisen [Ramlawi et al., 2006]. Der Einfluss von IL-1 $\beta$  auf den Hippokampus konnte als mögliche Ursache von postoperativen Störungen des Gedächtnisses tierexperimentell belegt werden [Cibelli et al., 2010]. Browne et al. konnten postoperative Hypoxie als möglichen auslösenden Faktor einer postoperativen kognitiven Beeinträchtigung identifizieren [Browne et al., 2003]. Auch ein intraoperativer regionaler zerebraler Sauerstoffsättigungsabfall (rSO<sub>2</sub>) scheint als mögliche Ursache von POCD in Frage zu kommen. Dabei wird in bisherigen Studien meistens ein Grenzwert von rSO<sub>2</sub> < 50 % angegeben [de Tournay-Jetté et al., 2011, Slater et al., 2009, Yao et al., 2004]. Zusätzlich ist ein rSO<sub>2</sub>-Abfall mit einem längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt assoziiert [Slater et al., 2009]. Dem lange Zeit postulierten Einfluss der Verwendung von Herz-Lungen-Maschinen widersprechen van Harten et al. in ihrer Review. Sie nennen als Grund dafür die gute Evidenz für vergleichbare Inzidenz von POCD bei „on-pump“ und „off-pump“ koronaren Revaskularisationsoperationen sowohl einen Monat als auch fünf Jahre postoperativ [Jensen et al., 2006, van Dijk et al., 2007, Van Harten et al., 2012]. Im Zusammenhang mit Lungentransplantationen bestehen keine Daten zum Einfluss von Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder Herz-Lungen-Maschine auf die Entstehung von POCD.

### 1.3 Messmethoden eines POCD

Das Erkennen eines postoperativen kognitiven Defizits ist klinisch nicht einfach. Zur Diagnose im Rahmen von Studien wurden deshalb bisher viele verschiedene Messmethoden mit verschiedenen Vor- und Nachteilen angewandt. Einerseits kann man das subjektive Empfinden der Patienten bewerten. Zu dessen Quantifizierung wurde beispielsweise der Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) entwickelt und in postoperativen Studien angewendet [Rasmussen et al., 2001]. Allerdings konnten diese subjektiven Beschwerden bisher nicht durch ein objektives Assessment der kognitiven Funktion bestätigt werden [Newman et al., 1989]. Rasmussen et al. erklären dies damit, dass die

objektiven Tests möglicherweise nicht die für die Alltagsfunktionsfähigkeit nötigen Bereiche der Kognition erfassen. Zusätzlich raten sie von der Verwendung solcher subjektiver Fragebögen ab [Rasmussen et al., 2001], da die Ergebnisse dieser stark von den Erwartungen der Patienten und deren Selbstbewusstsein abhängig sind [Rabbitt et al., 1990].

Ein häufig verwendeter objektiver Test ist der Mini-mental state examination (MMSE) Test. Dieser ist aufgrund eines ausgeprägten Lerneffekts jedoch nicht zur wiederholten Anwendung geeignet [Helkala et al., 2002]. Ein weiterer Nachteil des MMSE ist der ceiling effect, durch den eine leichte Verschlechterung der kognitiven Funktionen nicht erfasst werden kann [Hanning, 2005]. Ein weiterer gängiger Test, der in POCD-Studien zweckentfremdet verwendet wurde, ist die Wechsler adult intelligence scale. Diese eignet sich laut Newman jedoch aufgrund ihrer mangelhaften Sensitivität nicht zur Detektion von POCD [Newman, 1995]. Auch Rasmussen et al. halten die Wechsler adult intelligence scale für ungeeignet, da sie nicht zur wiederholten Durchführung entwickelt wurde und daher subtile kognitive Verschlechterungen nicht erkennen kann [Rasmussen et al., 2001]. 1995 veröffentlichen Murkin et al. ein consensus statement mit dem Ziel der besseren Vergleichbarkeit von Studien. In diesem empfehlen sie eine Testbatterie bestehend aus Reys auditory verbal learning test, Trail-making A, Trail-making B und Grooved Pegboard [Murkin et al., 1995]. Dennoch finden sich in den von Newman et al. 2007 in ihrer Review untersuchten Studien 70 verschiedene neuropsychologische Tests und neun Testbatterien zur Detektion von POCD [Newman et al., 2007].

Rasmussen et al. erläutern in ihrer Review zum Assessment der postoperativen kognitiven Funktion (2001) die in ihren Augen idealen Eigenschaften einer Testbatterie zur POCD Detektion sowie die idealen Bedingungen bei der Testdurchführung. Demnach sollte die Variabilität in der Durchführung bezüglich Umfeld und Untersucher möglichst geringgehalten werden. Die Baselineperformance sollte, um die bestmöglichen Ergebnisse bei den Patienten zu erzielen, ein bis zwei Wochen vor der Operation gemessen werden. Der Lerneffekt sollte durch eine geeignete Testauswahl möglichst geringgehalten werden. Idealerweise sollte es deshalb parallele Versionen der Tests geben. Auch Tests mit einem ausgeprägten floor oder ceiling effect sollten vermieden werden. Unter einem floor effect versteht man den Effekt, dass bei bestimmten Tests bei einem schlechten Baselineergebnis eine Verschlechterung bei der Testwiederholung nicht erkannt werden kann. Unter einem

ceiling effect versteht man, dass Patienten in der Baselinemessung sehr leicht eine maximale Punktzahl erreichen können, sodass durch eine ausgeprägte kognitive Reserve eine Verschlechterung in der Testwiederholung nicht erkannt werden kann [Rasmussen et al., 2001].

Die Definition eines POCD in der Testauswertung wird in verschiedenen Studien unterschiedlich gehandhabt. So gibt es laut Rasmussen et al. neun verschiedene Methoden zur POCD Bestimmung. Diese sind: eine Verschlechterung um mindestens eine Standardabweichung in mindestens ein, zwei oder drei Tests, eine Verschlechterung um 20 % in mindestens zwei Tests, eine Verschlechterung um mindestens 25 % in mindestens ein oder zwei Tests, ein Z-Score über 2 in mindestens zwei Tests, ein zusammengesetzter Z-Score über 2 oder eines der beiden Z-Score Kriterien [Rasmussen et al., 2001].

## 1.4 Postoperatives Delir

### 1.4.1 Definition, Inzidenz und klinische Bedeutung

Von POCD abgegrenzt werden muss das postoperative Delir. Delir (vom lateinischen „delirare“: wahnsinnig sein, irr reden) ist definiert als eine Bewusstseinsstörung, die mit Veränderungen kognitiver Funktionen oder dem Auftreten von Wahrnehmungsstörungen einhergeht [Klugkist et al., 2008]. In der ICD-10 ist es definiert als „ein ätiologisch unspezifisches hirnnorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus.“ [Graubner, 2017]. Die DSM-IV Definition des Delirs lautet: „a delirium is characterized by a disturbance of consciousness and a change in cognition that develop over a short period of time“. Die DSM-IV Diagnosekriterien für Delir sind: A: Bewusstseinsstörung, B: Veränderung der kognitiven Funktion (nicht durch Demenz erklärbar), C: Entwicklung der Störung über eine kurze Zeitperiode, D: Hinweise aus der Vorgeschichte, dass die Störung als körperliche Folgeerscheinung einer medizinischen Ursache aufzufassen ist [APA, 1994]. Diese Kriterien haben für die Diagnose eines Delirs eine besondere Bedeutung, da sie aufgrund ihrer größeren Praxisnähe im Vergleich zu den ICD-10 Kriterien einer Vielzahl an klinischen Diagnostikinstrumenten zugrunde liegen [Schmitt et al., 2008]. Es existieren drei klinische Subtypen des Delirs, wobei die häufigste

dabei die gemischte Form (ca. 55 %) ist, gefolgt von der rein Hypoaktiven (ca. 45 %) und der seltenen rein Hyperaktiven (ca. 2 %) [Schmitt et al., 2008].

Das postoperative Delir bezeichnet dabei eine Unterform des Delirs und unterscheidet sich pathophysiologisch nicht von anderen Delirformen. Der Begriff bezieht sich alleine auf den Zeitpunkt der Manifestation [Gallinat et al., 1999]. Ein postoperatives Delir manifestiert sich bevorzugt in den ersten postoperativen Tagen mit einer Häufung am zweiten und dritten postoperativen Tag [Ansaloni et al., 2010].

Die in Studien gefundenen Daten zur Inzidenz von Delir auf der Intensivstation schwanken je nach Studie und Patientenkollektiv zwischen 11 % bis hin zu über 80 % [Ely et al., 2001b, Ely et al., 2004, Litaker et al., 2001, Salluh et al., 2010]. In großen Inzidenzstudien fand sich eine Delirinzidenz von ca. 32 % [Ouimet et al., 2007, Salluh et al., 2010]. Auch die Inzidenz des postoperativen Delirs schwankt je nach Art des Eingriffs erheblich. So geben van der Mast et al. die Inzidenz bei herzchirurgischen Patienten mit 13,5 % [van der Mast et al., 1999], Williams-Russo et al. bei orthopädischen Patienten mit 41 % [Williams-Russo et al., 1992] und Böhner et al. bei gefäßchirurgischen Patienten mit 39 % [Böhner et al., 2000] an. Litaker et al. geben die Inzidenz von postoperativem Delir für große elektive Operationen unabhängig von der Art des Eingriffs mit 11,4 % an [Litaker et al., 2001]. Trotz der Häufigkeit von Delir im klinischen Alltag bleibt es häufig nicht diagnostiziert, was besonders bei der hypoaktiven Form der Fall ist [Ely et al., 2004].

Delir hat eine erhebliche klinische Bedeutung für das Outcome der Patienten. So fanden Thomason et al. 2005 heraus, dass Patienten mit Delir gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Delir durchschnittlich einen Tag länger auf der Intensivstation verbringen und zwei Tage länger bis zur Entlassung im Krankenhaus verbleiben. Zusätzlich beschreiben sie eine erhöhte Mortalität in der Delirgruppe von 19 % gegenüber 6 % in der Gruppe ohne Delir, wobei der Unterschied mit  $p=0,58$  nicht signifikant ist [Thomason et al., 2005]. In einer weiteren Studie fanden Ely et al. 2004 bei beatmeten Patienten eine signifikant erhöhte 6-Monatsmortalität von 34 % bei Patienten mit Delir gegenüber 15 % bei Patienten ohne Delir. Nach einer multivariablen Coxanalyse ergab sich ein dreifach erhöhtes 6-Monatssterberisiko. Auch hier zeigte sich ein längerer Krankenhausaufenthalt der Patienten mit Delir gegenüber denen ohne Delir [Ely et al., 2004]. Auch Ouimet et al. fanden 2007 eine signifikant erhöhte Mortalität während des Intensivaufenthalts (20 % gegenüber



10 %) sowie während des gesamten Krankenhausaufenthalts (31 % gegenüber 24 %) für Patienten mit Delir während des Intensivaufenthalts. Zusätzlich beschreiben sie eine längere Liegezeit auf der Intensivstation von 11,5 gegenüber 4,4 Tagen für Patienten mit Delir [Ouimet et al., 2007]. Als kurzfristige Komplikationen beschreiben Boogaard et al. 2011 vor allem das signifikant erhöhte Risiko der deliranten Patienten, sich Katheter, Magensonden und Intratrachealtuben zu ziehen. Auch sie beschreiben ein sechsfach erhöhtes Sterberisiko für delirante Patienten [Van den Boogaard et al., 2012]. Bei Patienten mit postoperativem Delir fanden Ansaloni et al. 2010 eine erhöhte Mortalität von 19 % gegenüber 8,4 % bei Patienten ohne postoperativem Delir [Ansaloni et al., 2010]. Robinson et al. fanden 2009 bei älteren Patienten mit postoperativem Delir eine signifikant längere Intensivaufenthaltsdauer, längeren Krankenhausaufenthalt, erhöhte Behandlungskosten sowie erhöhte 30-Tagesmortalität und 6-Monatsmortalität gegenüber den Patienten ohne Delir [Robinson et al., 2009]. Girard et al. identifizierten Delir und dessen Länge als unabhängigen Risikofaktor für eine postoperative kognitive Beeinträchtigung [Girard et al., 2010].

#### 1.4.2 Risikofaktoren und Pathophysiologie

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe verschiedener Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativem Delir identifiziert. D. Noimark veröffentlichte 2009 eine Review von Publikationen aus den Jahren 1980 bis 2008 zur Vorhersage von postoperativem Delirium. Darin identifiziert er höheres Alter (über 60 bzw. 70 Jahre), kognitive Beeinträchtigung, Depression, männliches Geschlecht, Rauchen, Komorbidität, Alkoholabusus und eingeschränkte Alltagsfunktionsfähigkeit als wichtige Risikofaktoren [Noimark, 2009]. Van der Mast et al. identifizierten bei herzchirurgischen Patienten ein Alter über 65 Jahre und ein präoperativ erniedrigtes Serumalbumin als Risikofaktoren für ein postoperatives Delir [van der Mast et al., 1999]. Litaker et al. fanden 2001 als relevante Risikofaktoren für ein postoperatives Delir ein Alter über 70 Jahre, präoperativ bestehende kognitive Schädigung, Delir in der Anamnese, abnormale präoperative Natrium-, Kalium- oder Glukosewerte, präoperative Gabe von Benzodiazepinen oder narcotic analgetics [Litaker et al., 2001]. Robinson et al. nennen als signifikante präoperative Risikofaktoren für ein postoperatives Delir höheres Alter, niedrigeres Serumalbumin, Anämie, schlechtere Alltagsfunktionsfähigkeit (gemessen mit dem Barthel Index), vorbestehende Demenz und vermehrte Komorbiditäten. Mit steigendem Alter stieg die Inzidenz von postoperativem

Delir von 22 % bei den 50- bis 59-Jährigen, 42 % bei den 60- bis 69-Jährigen, 72 % bei den 70- bis 79-Jährigen auf 92 % bei den 80- bis 89- Jährigen [Robinson et al., 2009]. Lynch et al. konnten ein postoperativ höheres Schmerzniveau unabhängig von der Menge und der Art der gegebenen Analgetika als Risikofaktor für das Auftreten von postoperativem Delir identifizieren [Lynch et al., 1998].

Die Pathophysiologie von Delir ist multifaktoriell und es existieren zu ihr verschiedene Hypothesen. Eine davon ist die Neurotransmitterhypothese. Dieser Hypothese zufolge wird Delir durch einen Mangel von Acetylcholin begünstigt. Der Acetylcholinmangel kann einerseits durch einen Substratmangel in der Synthese verursacht, andererseits durch die Wirkung von zentral wirksamen anticholinerg wirkenden Medikamenten begünstigt werden. Diese Hypothese kann durch den belegten Zusammenhang zwischen erhöhter anticholinerg Aktivität im Liquor cerebrospinalis und Delir belegt werden. Zusätzlich spielt eine Überaktivität im dopaminergen System in der Entstehung von Delir wohl eine wichtige Rolle [Gunther et al., 2008, Trzepacz, 1999, van der Mast, 1998]. Neben diesen spielen auch eine Reihe weiterer Neurotransmitter wie Glutamat, Serotonin, Noradrenalin und GABA eine Rolle [Schmitt et al., 2008]. Eine weitere Hypothese ist die Entzündungshypothese. Die durch entzündliche Prozesse, Infektionen, Operationstrauma und Stress freigesetzten Zytokine beeinflussen die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter und begünstigen dadurch die Entstehung von Delir [van der Mast, 1998]. Zusätzlich kann durch IL-1 die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinflusst werden und so die Stressreaktion beeinflussen [Schmitt et al., 2008]. Als Sonderform des postoperativen Delirs kann man das Alkoholentzugsdelir betrachten. Bei diesem kommt es auf Neurotransmitterebene zu einem Mangel von GABA und einem Überschuss von Dopamin, Glutamat und Noradrenalin [Schmitt et al., 2008, van der Mast, 1998].

### 1.5 Screeningmethoden auf ein postoperatives Delir

Um die häufig schwierige Diagnose des Delirs zu erleichtern und die Anzahl der klinisch nicht erkannten Fälle zu verringern, wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Screeningmethoden entwickelt. Dies ist ein kurzer Überblick über die wichtigsten und aktuellen Tools. Eine der ersten Methoden war dabei die Delirium Rating Scale (DRS) von Trzepacz et al., die 1988 erstmals veröffentlicht wurde. Sie beruht auf den DSM-III Diagnosekriterien und besteht in ihrer Originalfassung aus zehn Items. Auf jedes dieser Items werden null bis maximal vier Punkte vergeben. Die maximal erreichbare Punktzahl

ist 32 [Trzepacz et al., 1988]. 1998 entwickelten Trzepacz et al. eine Revisionsfassung der DRS, die unter anderem deren Schwächen in den Bereichen der Beurteilung von Sprachbeeinträchtigungen, Denkstörungen und Unterscheidung von hyper- und hypoaktivem Delir beheben sollte. Diese überarbeitete Fassung besteht aus drei diagnostischen Items für die initiale Einstufung und 13 Items für die Beurteilung des Schweregrads des Delirs [Trzepacz et al., 2001]. 1990 veröffentlichten Inouye et al. die Confusion Assessment Method (CAM). Diese basiert auf den DSM-III-R Diagnosekriterien für Delir. Der Diagnosealgorithmus besteht aus vier Bestandteilen, von denen drei positiv sein müssen, um die Diagnose Delir zu stellen. Zu dieser Einstufung müssen neun verschiedene Items beurteilt werden [Inouye et al., 1990]. Basierend auf der CAM entwickelten Ely et al. 2001 die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), die in der vorliegenden Studie verwendet wurde [Ely et al., 2001b]. Sie wird im Abschnitt zur Methodik detailliert beschrieben. Ebenfalls 2001 veröffentlichten Bergeron et al. die Intensive Care Delirium Screening Checklist. Sie basiert auf den DSM-IV Diagnosekriterien und besteht aus acht Items, auf die je null Punkte oder ein Punkt vergeben werden. Ab vier Punkten wird der Patient dabei als delirant bewertet [Bergeron et al., 2001]. 2003 wurde von Schuurmans et al. die Delirium Observation Screening Scale (DOS) veröffentlicht. Sie soll speziell den Pflegekräften bei der Einschätzung helfen, ob ein Patient delirant ist. Sie besteht aus 13 Items, auf die jeweils null Punkte oder ein Punkt gegeben werden. Der Patientenbeobachtungsbogen soll dabei während der Tag-, Spät- und Nachtschicht jeweils einmal ausgefüllt werden. Die Punkte aus allen drei Beobachtungen werden schließlich addiert (maximal 39 erreichbar) und durch Drei geteilt. Ein Wert über drei soll dabei auf ein wahrscheinliches Delir hinweisen [Schuurmans et al., 2003]. Auch die 2005 von Gaudreau et al. veröffentlichte Nursing Delirium Scale (NuDeSc) wurde zur einfachen Erkennung eines Delirs durch das Pflegepersonal entwickelt [Gaudreau et al., 2005]. Sie wird im Abschnitt zur Methodik genauer erläutert. 2011 wurde von MacLulich et al. der 4 „A“-Test veröffentlicht. Er besteht aus vier Items (alertness, Abbreviated Mental Test, attention testing und acute change/fluctuation in mental status), auf die insgesamt null bis zwölf Punkte vergeben werden. Ein Score von vier oder höher weist auf ein Delir hin [Bellelli et al., 2014]. Die neueste Screeningmethode zur Anwendung durch die Pflege ist das „Recognizing acute delirium as part of your routine (RADAR) tool“. Es wurde 2015 von Voyer et al. veröffentlicht und besteht aus drei einfachen Fragen: „When you gave the

patient his/her medication... 1) Was the patient drowsy?; 2) Did the patient have trouble following your instructions?; 3) Were the patient's movements slowed down?". Wenn mindestens eine der Fragen mit „ja“ beantwortet werden kann, wird das Screening als positiv bewertet [Voyer et al., 2015].

## 2. Fragestellung

Die folgenden Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Inzidenz von postoperativem Delir und postoperativem kognitiven Defizit nach Lungentransplantation?
2. Hat die regionale Sauerstoffsättigung einen Einfluss auf die Entwicklung von postoperativem Delir und POCD?
3. Können weitere Risikofaktoren für postoperatives Delir und POCD identifiziert werden?

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Studienkonzept

Diese prospektive Kohortenstudie wurde als Pilotstudie mit dem Ziel der Evaluation der Bedeutung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung in der Entstehung von postoperativen neurokognitiven Funktionsstörungen geplant. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (Ethikkommissions-Nr.: 354-13, Friedrich-Baur-Stiftung), sodass der Patienteneinschluss zwischen März 2014 und August 2016 erfolgen konnte.

#### 3.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien dieser Studie waren die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme und die Listung beziehungsweise Durchführung einer Einzel- oder Doppellungentransplantation.

#### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien dieser Studie waren ein Alter unter 18 Jahren, Patienten die unter gesetzlicher Betreuung standen, bereits präoperativ intubiert beatmete Patienten und Patienten, bei denen bereits präoperativ extracorporale life support (ECLS) Verfahren angewendet wurden. Auch Patienten mit unzureichenden Kenntnissen der deutschen

Sprache und schwerer Seh- oder Hörbehinderung waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

### 3.1.3 Organisatorischer Ablauf

Das Screening der für den Studieneinschluss in Frage kommenden Patienten erfolgte teilweise während des initialen Klinikaufenthalts der Patienten zur Listung zur Lungentransplantation oder bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten beim Eintreffen in der Klinik am Tag der Transplantation. Es erfolgte zunächst die Aufklärung und im Anschluss an die Einwilligung zur Studienteilnahme die Durchführung der Baseline POCD-Messung. Beim Eintreffen der Patienten in der Einleitung im OP wurde vor der Narkoseeinleitung, sofern es vom Patienten toleriert wurde, eine Baseline-Messung der zerebralen Oximetrie ohne Gabe von zusätzlichem Sauerstoff durchgeführt. Die kontinuierliche zerebrale Oximetrie wurde vor der Narkoseeinleitung gestartet und bei Verlegung der Patienten aus dem Operationssaal beendet. In der postoperativen Phase wurden die Patienten am zweiten und dritten postoperativen Tag beziehungsweise am zweiten und dritten Tag nach Beendigung der Sedierung mit Hilfe von CAM-ICU und NuDeSc auf ein postoperatives Delir gescreent. Die postoperative POCD-Messung erfolgte frühestens am achten postoperativen Tag beziehungsweise am achten Tag nach der Beendigung der Sedierung. Je nach Verfassung der Patienten konnte diese Messung aber auch erst nach der Verlegung auf die Normalstation erfolgen. Die POCD-Messungen wurden dabei nach Möglichkeit immer in einem Einzelzimmer in einer ruhigen Umgebung durchgeführt. Dabei wurden nur die Papierunterlagen, ein Kugelschreiber und eine Stoppuhr benötigt. Die Patienten hatten dabei jederzeit die Möglichkeit zur Beendigung der Studienteilnahme.

Die Dokumentation der POCD-Messungen und des Delirscreenings erfolgte dabei auf einem für diese Studie entworfenen Dokumentationsbogen. Alle neuropsychologischen Tests wurden dabei vom gleichen Mitglied des Studienteams (dem Verfasser dieser Arbeit) durchgeführt. Das Studienprotokoll ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

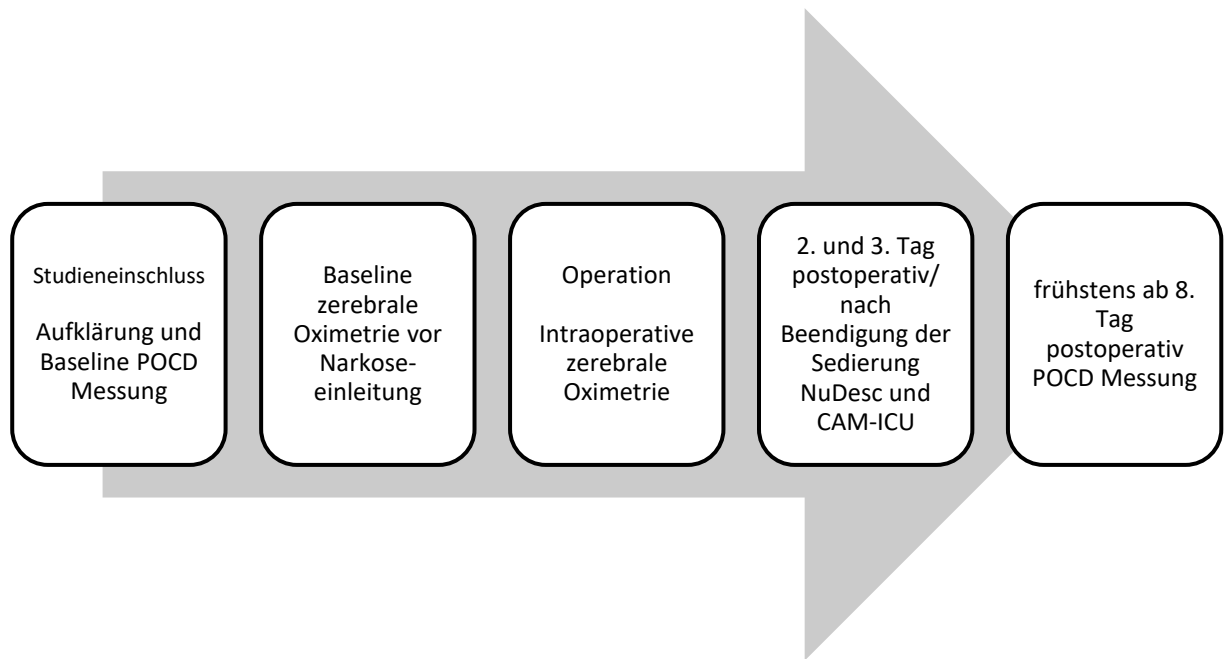


Abbildung 2: Studienprotokoll

### 3.2 Psychomotorische Testverfahren

In bisherigen Studien zu POCD werden eine Vielzahl verschiedener neuropsychologischer Testmethoden verwendet. Das liegt unter anderem an der Vielzahl verschiedener zur Verfügung stehender neuropsychologischer Tests, die Borowicz et al. als ungefähr 350 angeben [Borowicz et al., 1996]. Zur Detektion eines POCD nutzten wir eine Batterie aus drei verschiedenen neuropsychologischen Tests. Die Testbatterie basiert auf der für die ISPOCD-1 Studie entwickelten Testbatterie von Moller et al. [Moller et al., 1998]. Sie besteht aus den folgenden Tests:

1. Verbal Learning Test
2. Stroop Color Word Test
3. Concept Shifting Test

Für die POCD Berechnung verwendeten wir jeweils zwei verschiedene Messwerte aus den drei Tests. Aus dem Verbal Learning Test verwendeten wir die kumulative Anzahl an gemerkten Wörtern aus den ersten drei Durchgängen und die Anzahl der gemerkten Wörter aus dem späten vierten Durchgang. Beim Stroop Color Word Test und beim Concept Shifting Test verwendeten wir jeweils die im dritten Testteil benötigte Zeit und die Anzahl der Fehler, die dabei gemacht wurden.

Zur Frage nach einem postoperativen Delir wurden zwei Screeningverfahren verwendet:

1. Nursing Delirium Scale
2. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

### 3.2.1 Verbal Learning Test

Der Verbal Learning Test (VLT) dient der Evaluation des deklarativen Gedächtnisses [Van Der Elst et al., 2005]. Es gibt eine Vielzahl an verschiedenen Varianten von Verbal Learning

Tests [Van Der Elst et al., 2005], wobei die von uns durchgeführte Variante auf dem klassischen Verbal Learning Test nach Rey basiert. In diesem Test müssen die Probanden versuchen, sich eine Liste von 15 zusammenhangslosen

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch	Später Versuch	
Banane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Banane
Brücke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brücke
Katze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Katze
Messer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Messer
Tiger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tiger
Schrank	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schrank
Besen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Besen
Schuh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schuh
Blume	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Blume
Brief	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brief
Wein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wein
Mauer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mauer
Telefon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Telefon
Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hand
Auto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Auto
Anzahl richtiger Wörter					
Anzahl zusätzlicher, falscher Wörter					

Alltagswörtern zu merken. Für die *Abbildung 3: Verbal Learning Test*

Durchführung des Tests wird den Probanden ein Heft mit insgesamt 16 Seiten gegeben. Auf jeder dieser Seiten steht ein einzelnes Wort, wobei die erste Seite nur als Beispiel dient. Die Probanden sollen das Heft einmal von vorne nach hinten durchblättern und versuchen, sich die Wörter zu merken. Dabei haben sie beliebig viel Zeit pro Seite und pro Durchgang, wobei es ihnen nicht erlaubt ist, eine einmal weitergeblätterte Seite erneut anzuschauen. Im Anschluss daran muss der Proband die Wörter, die er sich merken konnte, in einer beliebigen Reihenfolge wiedergeben. Dies wird insgesamt dreimal wiederholt. In einem letzten späten Versuch wird überprüft, wie viele Wörter sich der Proband mit zeitlichem Abstand merken konnte. Dazu wird der Proband nach der Durchführung der restlichen Testbatterie ohne Vorankündigung noch einmal dazu aufgefordert, die gemerkten Wörter aufzulisten ohne sich zuvor das Heft noch einmal anschauen zu dürfen. Dabei werden durch den Untersucher nach jedem Durchgang die richtig genannten Wörter in einer Liste abgehakt und jeweils die Anzahl der gemerkten Wörter notiert, wobei Doppelnennungen keine Bedeutung haben. Ebenso wird die Anzahl an falschen Wörtern, die der Proband nennt, dokumentiert. Die Wörter für die präoperative Messung unterscheiden sich dabei von den postoperativ verwendeten.

### 3.2.2 Stroop-Color-Word-Test

Der Stroop Color Word Test (SCWT) wurde 1935 vom amerikanischen Psychologen J. R. Stroop entwickelt [Stroop, 1935]. Seitdem wurde er von verschiedenen Autoren hinsichtlich der verwendeten Farben und Wörter und deren Anzahl verändert, ist dabei aber in seinen Grundzügen gleich geblieben [Van der Elst et al.,

2006b]. Der Test basiert darauf, dass der Proband zunächst eine einfache Aufgabe und im Anschluss eine vergleichbare Aufgabe, bei der er zusätzlich einen interferierenden Impuls unterdrücken muss, durchführt. Die Zunahme in der dafür benötigten Zeit wird als „Stroop interference effect“ bezeichnet [Van der Elst et al., 2006b]. Auch für die Auswertung des Tests wurden über die Jahre verschiedene Methoden zur Kalkulation eines Testscores entwickelt [Jensen et al., 1966]. Spätestens seit den 1970er Jahren findet der SCWT auch bei der Identifikation von Patienten mit Hirnschädigung in Studien Anwendung [Golden, 1976].

Die Durchführung des Tests erfolgt wie beim SCWT üblich in drei Schritten. Die Probanden erhalten dabei in jedem Schritt ein Blatt Papier (DIN A4), auf dem im Querformat 40 Items in vier Reihen mit je 10 Items aufgedruckt sind. Für jeden Schritt werden die benötigte Zeit und die Anzahl an Fehlern dokumentiert. Dazu hat der Untersucher ein Blatt, auf dem er die richtigen Begriffe mitverfolgen und etwaige Fehler markieren kann. Die Probanden werden während der Durchführung nicht auf Fehler hingewiesen.

Im ersten Schritt stehen auf dem Blatt 40 in schwarzer Tinte gedruckte Wörter. Diese sind „blau“, „gelb“, „grün“ und „rot“. Bevor dem Probanden das Blatt gegeben wird, erhält er die Anweisung, die Wörter so schnell wie möglich vorzulesen. Der Proband erhält nun das Blatt und beginnt umgehend mit dem Vorlesen.



Abbildung 4: Stroop-Color-Word-Test 1

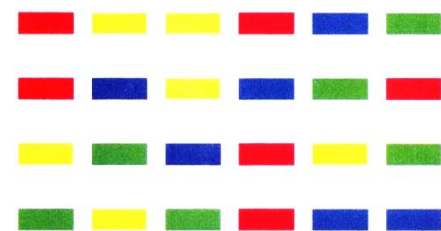


Abbildung 5: Stroop-Color-Word-Test 2



Abbildung 6: Stroop-Color-Word-Test 3



Im zweiten Schritt sind auf dem Blatt 40 farbige Kästen in den Farben blau, gelb, grün und rot abgebildet. Der Proband erhält in diesem Schritt, bevor ihm das Blatt gegeben wird, die Anweisung, die Farbe der Kästen zu benennen.

Im dritten Schritt stehen wieder 40 Wörter („blau“, „gelb“, „grün“ und „rot“) auf dem Blatt, sie sind jedoch in inkongruenten Farben gedruckt (blau, gelb, grün und rot). Der Proband erhält die Anweisung, nicht die Wörter vorzulesen, sondern die Farbe, in der sie jeweils gedruckt sind, zu benennen.

### 3.2.3 Concept Shifting Test

Der Concept Shifting Test (CST) basiert auf dem bekannten Trailmaking Tests (TMT), der seit den 1950er Jahren bei Patienten als Indikator einer Hirnschädigung angewendet wird [Reitan, 1955]. Auf dieser Basis entwickelten Van der Elst et al. 2006 den Concept Shifting Test, der nach ihren Überlegungen den Einfluss von schlechten Kenntnissen des Alphabets messbar machen und Verfälschungen der Ergebnisse durch einen ungleichmäßigen Abstand der Testitems reduzieren soll [Van der Elst et al., 2006a].

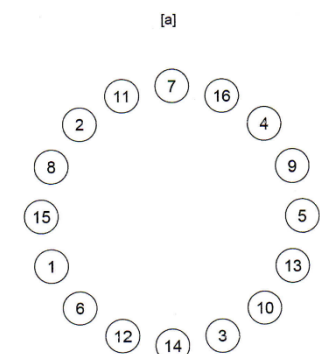


Abbildung 7: Concept Shifting Test Teil A

Der Test besteht aus vier Teilen (A-D), die in einer festen Reihenfolge durchgeführt werden. Der grundsätzliche Aufbau dieser vier Teile ist jeweils gleich. Auf einem Blatt Papier sind 16 einzelne Kreise kreisförmig angeordnet. Die Aufgabe der Probanden ist es, dabei jeweils die 16 Kreise in einer vorgegebenen Reihenfolge durchzustreichen. Dabei werden die benötigte Zeit gemessen und die Anzahl an Fehlern, die der Proband gemacht hat, notiert. Vor Durchführung der Teile A und B erhält der Proband jeweils ein Übungsblatt, auf dem er einen verkürzten Probedurchlauf durchführen kann. Nachdem dies erfolgt ist, wird auf den richtigen Test weitergeblättert und direkt mit diesem begonnen. In Teil A (CSTA) sind in den 16 kleinen Kreisen die Zahlen 1 bis 16 in einer zufälligen Reihenfolge angeordnet. Der Proband muss die Kreise in der numerischen Reihenfolge der darinstehenden Zahlen (1-16) durchstreichen. In Teil B (CSTB) sind in den 16 kleinen Kreisen die Buchstaben A bis P in einer zufälligen Reihenfolge angeordnet. Der

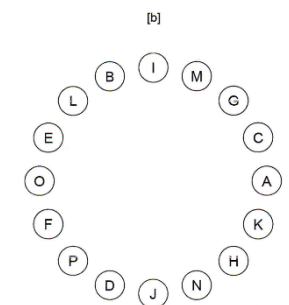
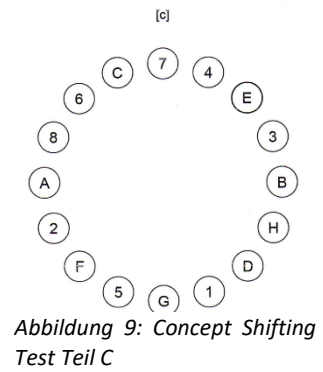


Abbildung 8: Concept Shifting Test Teil B

Proband muss die Kreise in der alphabetischen Reihenfolge der Buchstaben durchstreichen. Vor Teil C (CSTC) gibt es kein Übungsblatt. In den 16 kleinen Kreisen sind diesmal die Zahlen 1 bis 8 sowie die Buchstaben A bis H zufällig angeordnet. Der Proband muss die Kreise diesmal in der numerischen beziehungsweise alphabetischen Reihenfolge durchstreichen, dabei jedoch alternierend zwischen Zahl und Buchstabe wechseln (1 – A – 2 – B – 3 – C...).



Beispiel: Sollte der Patient dabei die Kreise in der Reihenfolge A – 1 – B – 2 – C – 4 – D – 5 – E – 6 – F – 7 – G – 8 – H durchstreichen, so wäre dies als zwei Fehler zu werten. Den ersten Fehler stellt das fälschliche Anfangen mit einem Buchstaben dar, den zweiten Fehler das Auslassen der Zahl 3 (B – 2 – C – 4 – anstelle von B – 2 – C – 3 – D) [Van der Elst et al., 2006a]. In Teil D sind schließlich die kleinen Kreise leer. Der Proband muss die Kreise im Uhrzeigersinn so schnell wie möglich durchstreichen. Die Zeit von Teil D (CSTD) wird in der Analyse zur Korrektur der Ergebnisse um die motorische Grundgeschwindigkeit genutzt. Dies erfolgt, indem man von den Zeiten für Teil A, B und C jeweils die Zeit aus Teil D abzieht (z.B. CSTa = Benötigte Zeit von CSTA – Benötigte Zeit von CSTD) [Van der Elst et al., 2006a]. Laut Van der Elst et al. kann man nun den „shifting score“, den Anteil der Zeit an CSTc, der durch die Übertragung des neuen Konzeptes anfällt, berechnen, indem man die durchschnittlich in CSTa und CSTb benötigte Zeit von CSTc abzieht (shifting =  $CSTc - (CSTa + CSTb)/2$ ) [Van der Elst et al., 2006a].

### 3.2.4 Nursing Delirium Scale

Die Nursing Delirium Scale (NuDeSc) wurde 2004 von Gaudreau et al. in Canada entwickelt [Gaudreau et al., 2005]. Der Nu-DESC orientiert sich an der DSM-IV Definition des Delirs und ist eine Weiterentwicklung der Confusion Rating Scale (CRS) [Gaudreau et al., 2005]. Gegenüber der CRS wurde ein fünftes Item, die psychomotorische Retardierung, hinzugefügt, um eine Erfassung von Patienten mit einer hypoaktiven Verlaufsform des Delirs zu erfassen [Gaudreau et al., 2005]. In der Validationsstudie von Gaudreau et al. erreichte die NuDeSc eine Sensitivität von 85,7 % und eine Spezifität von 86,8 % [Gaudreau et al., 2005]. Ein weiterer Vorteil des Tests ist die schnelle Durchführbarkeit, die mit durchschnittlich einer Minute angegeben wird [Gaudreau et al., 2005]. Der Test wurde 2008 von Lütz, Radtke et al. für den deutschsprachigen Raum übersetzt [Lütz et al., 2008].

Für die fünf Items Desorientierung, Unangemessenes Verhalten, Unangemessene Kommunikation, Illusion/Halluzination und Psychomotorische Retardierung werden jeweils null bis zwei Punkte vergeben. Dabei ist der Test positiv für Delir, wenn ein Patient mindestens zwei der maximal zehn Punkte erreicht [Gaudreau et al., 2005]. Während der Test in seiner Konzeption zur dreimal täglichen Durchführung durch die Pflege ausgelegt wurde [Gaudreau et al., 2005], wurde der Test in dieser Studie einmal am zweiten und einmal am dritten Tag postoperativ respektive nach dem Erwachen des Patienten aus der Sedierung durchgeführt. Dabei wurde nur dokumentiert, ob der Test positiv oder negativ ausgefallen ist.

### 3.2.5 CAM-ICU Score

Die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) wurde 2001 von Ely et al. an der Vanderbilt Universität entwickelt [Ely et al., 2001c]. Sie basiert auf der Confusion Assessment Method und ist darauf ausgelegt, von Intensivstationspersonal ohne psychiatrische Zusatzausbildung auch bei mechanisch beatmeten Patienten angewendet werden zu können [Ely et al., 2001b]. Die Durchführung soll schnell möglich sein und wird mit einer Dauer von zwei Minuten pro Patient angegeben [Ely et al., 2001b]. Dabei geben Ely et al. die Sensitivität mit 93-100 %, die Spezifität mit 98-100 % und die Interrater-Übereinstimmung mit  $\kappa=0,96$  an [Ely et al., 2001b]. Für die deutsche Übersetzung der CAM-ICU geben Guenter et al. die Sensitivität mit 88-92 %, die Spezifität mit 100 % und die Interrater-Übereinstimmung mit  $\kappa=0,96$  an [Guenther et al., 2010]. Klugkist et al. empfehlen auch bei herzchirurgischen Patienten die Anwendung des CAM-ICU, bemängeln jedoch den fehlenden Vergleich mit dem psychiatrischen Expertenurteil als Goldstandard im deutschsprachigen Raum [Klugkist et al., 2008].

Wir verwendeten bei der Durchführung des CAM-ICU Scores das deutschsprachige Flowsheet, das unter [http://www.icudelirium.org/docs/CAM\\_ICU\\_training\\_German.pdf](http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_German.pdf) erhältlich ist (letzter Zugriff am 01.05.2017 um 12:35).

Voraussetzung für die Erhebung des CAM-ICU Scores ist eine adäquate Sedierung mit einem Wert von -3 bis +4 auf der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS). Bei der Erhebung werden vier Merkmale beurteilt, von denen die Merkmale 1,2 und 3 oder 4 positiv sein müssen, um beim Patienten die Diagnose eines Delirs stellen zu können.

Merkmal 1 ist eine akute Veränderung des geistigen Zustandes oder ein fluktuierender Verlauf.

Merkmal 2 ist Aufmerksamkeitsstörung. Diese wird beurteilt, indem der Untersucher dem Patienten die Hand gibt und dem Patienten das Wort „ANANASBAUM“ buchstabiert. Der Patient wird dabei aufgefordert bei jedem „A“ mit der Hand zu drücken. Dabei wird es als Fehler gewertet, wenn der Patient entweder bei einem „A“ nicht drückt oder bei einem sonstigen Buchstaben fälschlicherweise drückt. Merkmal 2 gilt als positiv, wenn der Patient drei oder mehr Fehler macht.

Merkmal 3 ist unorganisiertes Denken. Um dieses zu prüfen, werden dem Patienten vier Fragen gestellt, die mit Ja oder Nein zu beantworten sind. Zusätzlich hält der Untersucher zwei Finger hoch und fordert den Patienten auf, die gleiche Anzahl an Fingern hochzuhalten. Im Anschluss wird der Patient aufgefordert, das Gleiche mit der anderen Hand zu tun. Das Merkmal gilt als positiv, wenn der Patient dabei mindestens zwei Fehler macht.

Merkmal 4 ist Bewusstseinsstörung. Das Merkmal gilt als positiv, wenn der aktuelle RASS nicht null ist.

### 3.3 POCD Berechnung

Zur POCD Berechnung existieren wie in der Einleitung beschrieben verschiedene Verfahren. Sie basieren im Allgemeinen auf einem Vergleich der präoperativen und postoperativen Ergebnisse in den neuropsychiatrischen Tests. Bei Studien ohne Kontrollgruppe wird es dabei häufig als problematisch angesehen, dass der statistische Cut-Off für POCD oder kein POCD vermeintlich willkürlich festgelegt wird [Rubens et al., 2007]. Die gängigsten Methoden zur POCD Berechnung ohne Kontrollgruppe sind die Standardabweichungsmethode (1-SD Methode) und die 20-20 Methode. Wir verwendeten zur POCD Berechnung die 20-20 Methode.

Bei dieser Methoden werden die Patienten als POCD positiv gewertet, wenn sie in 20 % der durchgeführten Tests eine Verschlechterung um mindestens 20 % im Vergleich zu ihrem Ausgangswert aufweisen [Mahanna et al., 1996]. D.A. Stump wählt in seiner Veröffentlichung „Selection and Clinical Significance of Neuropsychologic Tests“ eine Verschlechterung um mindestens 20 % als signifikant, da in seiner Studie bei der gesunden

Kontrollgruppe keine Verschlechterung um 20 % oder mehr gemessen wurde [Stump, 1995]. Bei POCD Berechnungen mit der 20-20 Methode wurden bei Vergleichsstudien im Vergleich mit der Standardabweichungsmethode höhere POCD Inzidenzen gefunden [Lewis et al., 2006, Mahanna et al., 1996]. Die 20-20 Methode besitzt die höhere Sensitivität bei der Detektion von POCD, jedoch auch eine geringere Spezifität als die 1-SD Methode [Lewis et al., 2006]. Der „floor effect“, der bei der 1-SD Methode ein Problem darstellen kann tritt bei der 20-20 Methode nicht auf. Unter „floor effect“ versteht man, dass bei Patienten mit schlechten Ergebnissen in der Baselineuntersuchung eine Verschlechterung um mindestens eine Standardabweichung, die zur POCD positiv Klassifizierung nötig ist, nicht möglich ist, was in einer Studie bei 14,6 % der Patienten der Fall war [Mahanna et al., 1996, Rubens et al., 2007]. Gerade bei kleinen Patientenkollektiven hat die 20-20 Methode den Vorteil, dass sie für jeden Patienten einzeln berechnet wird und somit unabhängig ist von der Streuung der Ergebnisse im untersuchten Kollektiv ist.

Zur POCD Berechnung zogen wir bei beiden Auswertungsmethoden die Testauswahl aus der ISPOCD Studie heran [Moller et al., 1998]. Im Gegensatz zur ISPOCD Studie verzichteten wir auf den Letter Digit Substitution Test. Das bedeutet, dass wir aus den durchgeführten Tests eine Auswahl aus sechs Messwerten verwendeten, von denen jeweils zwei positiv sein mussten, um einen Patienten als POCD positiv zu klassifizieren. Die sechs Tests waren dabei: Die kumulative Anzahl der gemerkten Wörter aus den ersten drei Durchgängen des VLT, die Anzahl der gemerkten Wörter aus dem späten vierten Durchgang des VLT, die benötigte Zeit für den dritten Teil des SCWT, die Fehlerzahl im dritten Teil des SCWT, die benötigte Zeit im dritten Durchgang des CST und die Anzahl der darin gemachten Fehler.

### 3.4 Zerebrale Oximetrie

Die Messung der zerebralen Oximetrie erfolgte mit dem Fore-Sight Elite Monitor der Firma CASMED. Der Monitor arbeitet mit fünf verschiedenen Lichtwellenlängen von near-infrared Licht. Der Hersteller gibt die Penetrationstiefe des Lichts mit 2,5cm an.

Nachdem der Patient in der Einleitung eingetroffen ist, wird zunächst eine Baselinemessung nach Möglichkeit ohne zusätzliche Gabe von Sauerstoff durchgeführt. Dazu werden zwei Elektroden nach Herstellerempfehlung beim wachen Patienten seitengleich auf der Stirn etwa einen Zentimeter über den Augenbrauen aufgeklebt. Die Ausgangswerte für beide Seiten werden, sobald sich der Messwert stabilisiert hat,

dokumentiert. Vor der Narkoseeinleitung wird die kontinuierliche Datenspeicherung gestartet und bis zur Verlegung des Patienten aus dem Operationssaal fortgesetzt.

Zur Auswertung der gemessenen Werte wurden die Daten per USB in eine „comma separated values“ Datei exportiert und mit einem Makro der Firma CASMED für Microsoft Excel ausgewertet. Mit Hilfe des Makros wurden eine Grenzwertanalyse durchgeführt und die Zeit unter den Grenzwerten 60 %, 55 % und 50 % in Minuten sowie die „area under the curve“ (AUC) in Minuten% analysiert. Zusätzlich analysierten wir die Dauer von Sättigungsabfällen auf unter 75% des Ausgangswertes. Als Ausgangswert wählten wir dabei immer den schlechteren Wert der beiden Kanäle. Da wir in der Auswertung jeweils die Werte für beide Messkanäle getrennt erhielten, wählten wir für die statistische Analyse jeweils den schlechteren Wert der beiden Kanäle unter den festgelegten Grenzwerten.

### 3.5 Erhebung sonstiger Daten

Die weiteren Basischarakteristika, Vorerkrankungen, Dauermedikation, behandlungsbezogene Daten, operationsbezogenen Daten und anästhesiologischen Daten wurden durch Auswertung von Arztbriefen, Operationsprotokollen und Narkoseprotokollen erhoben.

Allgemeine Daten:

- Geschlecht
- Alter
- Körpergröße
- Gewicht
- Dauermedikation

Vorerkrankungen:

- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
  - Arterielle Hypertonie
  - Koronare Herzkrankheit
  - Vorhofflimmern/-flattern

- Herzinsuffizienz
- Klappenvitien
- Pulmonale Hypertonie
- Nikotinabusus
- Sonstige Vorerkrankungen
  - Niereninsuffizienz
  - Diabetes mellitus
  - Hypothyreose
  - Hyperthyreose
  - Allergien
  - Hepatitis B
  - Rheumatoide Arthritis
  - MGUS
  - M. Crohn/Colitis ulcerosa

#### Anästhesiologische Daten:

- Intubationsdauer postoperativ
- ECMO-Dauer postoperativ
- Intraoperativ verwendete Medikamente und deren Dosis
- Intra- und postoperativ verwendete Blutprodukte
- Werte aus intraoperativen Blutgasanalysen
- Delir laut Intensivbrief

#### Operationsbezogene Daten:

- Transplantationsindikation
- Einzel- oder Doppellungentransplantation
- Lung Allocation Score
- CMV Status
- Schnitt-Naht Zeit
- Ischämiezeit der transplantierten Lungen
- Dauer der Abklemmung der A. pulmonalis
- Dauer der ECMO-Nutzung intraoperativ

- Blutverlust

Behandlungsbezogene Daten:

- Dauer Krankenhausaufenthalt
- Dauer Intensivaufenthalt initial und gesamt
- Wiederaufnahme auf die Intensivstation
- Postoperative Komplikationen
- Notwendigkeit der Rethorakotomie
- Präoperative Lungenfunktionsuntersuchungen

### 3.6 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der Daten wurde bei den Berechnungen die Software SPSS in der Version 23 (SPSS Inc, Chicago, IL) sowie R 3.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, 2016) verwendet. Für die Analyse von Unterschieden in Gruppen wurde bei metrischen Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet und beim Vergleich von Häufigkeiten der Exakte Test nach Fisher. Zur Korrektur des Signifikanzniveaus bei multiplen Einzelvergleichen wurde die False Discovery Rate (FDR) (Benjamini-Hochberg-Prozedur) verwendet. Für die Analyse von Korrelationen metrischer Daten wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient verwendet. In die multivariate Analyse wurden alle in der univariaten Analyse mit dem Signifikanzniveau  $q < 0,05$  signifikanten Parameter eingeschlossen. Die multivariate Analyse wurde als logistische Regression stepwise forward durchgeführt. Alle angegebenen p- und q-Werte sind zweiseitig, als Signifikanzniveau wurde  $p/q < 0,05$  verwendet. Für Korrelationsanalysen wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient verwendet. Die in den Tabellen angegebenen Daten sind sofern nicht anders angegeben als Median plus 25%- und 75%-Quartil angegeben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Randomisierungsbaum

Insgesamt wurden zum Studieneinschluss 73 Patienten gescreent und aufgeklärt. Davon mussten jedoch 23 Patienten wegen fehlenden oder unvollständigen Baselinemessungen vor der Transplantation direkt wieder ausgeschlossen werden. Das Baselinekollektiv der Studie besteht aus 50 Patienten. Von diesen 50 Patienten wurden 33 transplantiert. Von den 33 transplantierten Patienten konnte bei 5 Patienten kein ausreichendes Follow-up



durchgeführt werden, sodass ein Kollektiv von 28 Patienten, bei denen auf POCD untersucht werden konnte, übrigbleibt. Von diesen 28 Patienten wurden vier weitere aufgrund fehlender intraoperativer zerebraler Oximetrie Daten ausgeschlossen. Gründe für das Fehlen der Oximetrie waren parallele Transplantation und fehlende Elektroden für das Studiengerät.

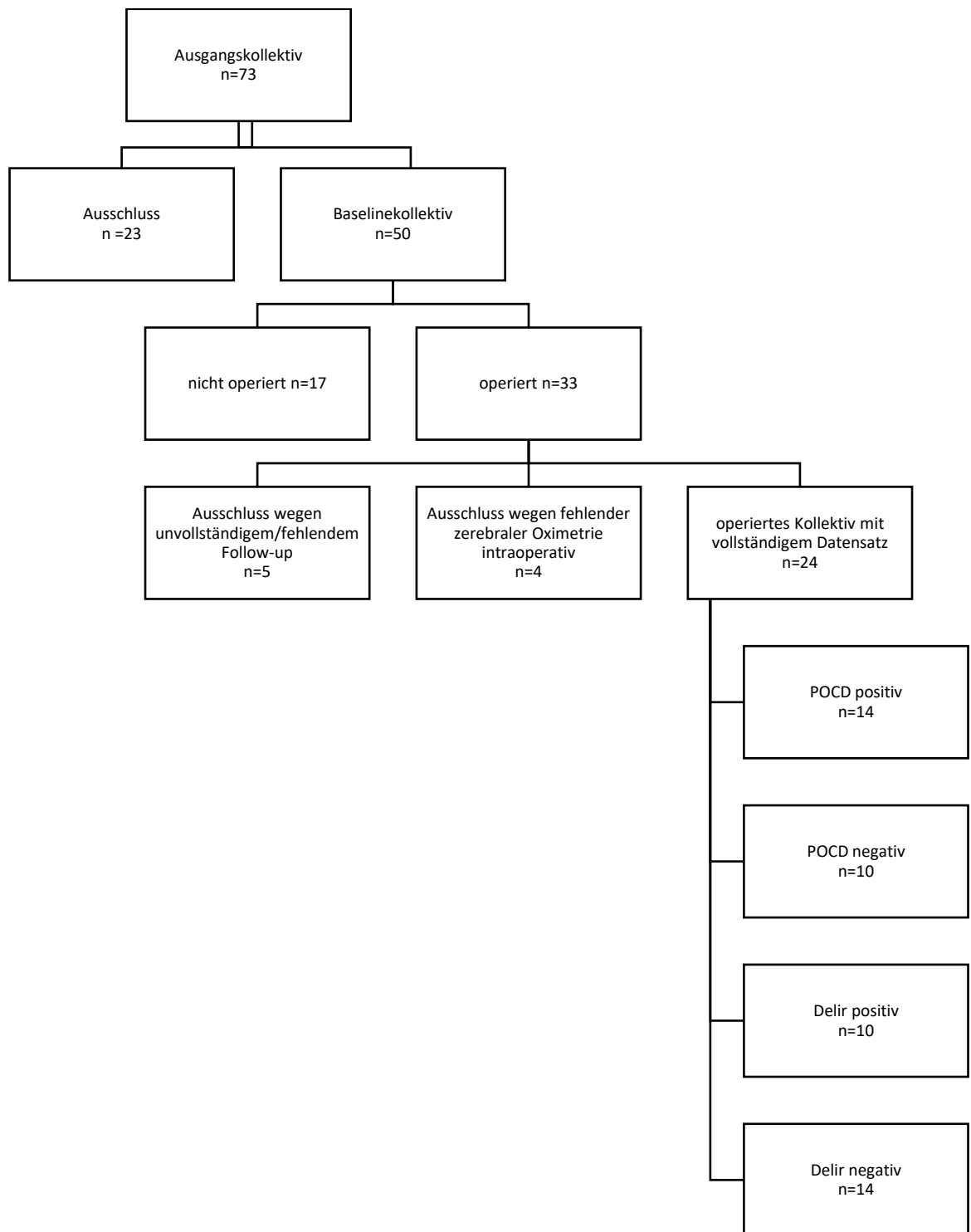


Abbildung 10: Randomisierungsbaum

In der folgenden Tabelle 1 finden sich die Ursachen für den Studienausschluss von 49 Patienten:

<b>Grund für den Studienausschluss/ fehlendes Follow-up</b>	<b>Patientenzahl</b>
<b>Fehlende Baselinemessung</b>	23
<b>Keine Transplantation erfolgt</b>	17
<b>Postoperative POCD-Messung verweigert/abgebrochen</b>	3
<b>Postoperative POCD-Messung aus medizinischen Gründen nicht möglich</b>	2
<b>Intraoperative zerebrale Oximetrie aus organisatorischen Gründen nicht möglich</b>	4
<b>gesamt</b>	49

*Tabelle 1: Ausschlussursachen*

#### 4.2 Beschreibung des Baselinekollektivs und des operierten Kollektivs

Im Baselinekollektiv wurden 50 Patienten eingeschlossen. Davon waren 29 weiblich und 21 männlich. Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 22 und 65 Jahren alt (Median: 55, Mittelwert 52,3). Sie waren zwischen 1,50 m und 1,90 m (Median 1,68 m, Mittelwert 1,70 m) groß und zwischen 40 kg und 102 kg (Median 66,5 kg, Mittelwert 66,6 kg) schwer. Der BMI lag zwischen 15,0 kg/m<sup>2</sup> und 31,2 kg/m<sup>2</sup> (Median 22,6 kg/m<sup>2</sup>, Mittelwert 22,9 kg/m<sup>2</sup>). Alle Patienten wurden dabei als ASA 4 klassifiziert. Eine Übersicht über die Basischarakteristika dieses Kollektivs wird in Tabelle 2 dargestellt.

<b>Basischarakteristika</b>	<b>Median</b>	<b>25%-Quartil</b>	<b>75%-Quartil</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	55,0 Jahre	46,75	61,00
<b>Größe (m)</b>	1,68	1,64	1,77

<b>Gewicht (kg)</b>	66,5	56,0	77,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,6	19,8	26,0
<b>LAS</b>	39,8	36,4	49,5

*Tabelle 2: Basischarakteristika Baselinekollektiv n=50*

Von den 33 Patienten, die schließlich operiert wurden, bleibt nach dem Ausschluss der fünf Patienten mit fehlendem Follow-up und der vier Patienten mit fehlender zerebraler Oximetriemessung noch ein Kollektiv von 24 Patienten. Von diesen 24 Patienten waren 8 männlich und 16 weiblich. Die operierten Patienten waren zwischen 33 und 65 Jahren alt (Median: 55,5). Sie waren zwischen 1,50 m und 1,90 m (Median 1,67 m) groß und zwischen 40 kg und 89 kg (Median 72,5 kg) schwer. Der BMI lag zwischen 15,6 kg/m<sup>2</sup> und 29,8 kg/m<sup>2</sup> (Median 22,5 kg/m<sup>2</sup>). Alle 24 Patienten wurden ASA 4 klassifiziert. Bei vier Patienten wurde eine Singlelungentransplantation und bei 20 eine Doppellungentransplantation durchgeführt. In Tabelle 3 werden die Basischarakteristika dieser Patienten dargestellt.

<b>Basischarakteristika</b>	<b>Median</b>	<b>25%-Quartil</b>	<b>75%-Quartil</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	55,5	49,75	60,75
<b>Größe (m)</b>	1,67	1,64	1,80
<b>Gewicht (kg)</b>	72,5	56,0	77,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,5	20,6	26,5
<b>LAS</b>	41,3	36,8	50,3

*Tabelle 3: Basischarakteristika operiertes Kollektiv n=24*

Die Listungsdiagnosen verteilten sich wie folgt (s. Tabelle 4):

<b>Listungsdiagnose</b>	<b>Baselinekollektiv n=50</b>	<b>Operiertes Kollektiv (n=24)</b>
<b>Mukoviszidose</b>	6 (12 %)	1 (4,2 %)
<b>COPD</b>	13 (26 %)	3 (12,5 %)
<b>ILD</b>	28 (56 %)	20 (83,3 %)
<b>Primäre pHT</b>	2 (4 %)	0 (0 %)
<b>Sonstige</b>	1 (2 %)	0 (0 %)

*Tabelle 4: Listungsdiagnosen Baselinekollektiv und operiertes Kollektiv*

Zusätzlich zu den Leistungsdiagnosen gab es die folgenden Nebendiagnosen (s. Tabelle 5)

<b>Nebendiagnose</b>	<b>Baselinekollektiv (n=50)</b>	<b>Operiertes Kollektiv (n=24)</b>
<b>Arterielle Hypertonie</b>	18 (36 %)	13 (56,5 %)
<b>Vorhofflimmern/-flattern</b>	3 (6 %)	8 (33,3 %)
<b>Klappenvitien</b>	19 (38 %)	12 (50 %)
<b>Diabetes mellitus</b>	9 (18 %)	6 (25 %)
<b>Herzinsuffizienz</b>	4 (8 %)	3 (12,6 %)
<b>Niereninsuffizienz</b>	1 (2 %)	0 (0 %)
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	9 (18 %)	2 (8,3 %)
<b>Allergien</b>	10 (20 %)	4 (16,7 %)
<b>Hypothyreose</b>	6 (12 %)	3 (12,5 %)
<b>Hyperthyreose</b>	1 (2 %)	0 (0 %)
<b>Hyperurikämie</b>	2 (4 %)	1 (4,2 %)
<b>(Ex-)Raucher</b>	22 (44 %)	8 (32,0 %)
<b>Hepatitis B</b>	1 (2 %)	0 (0 %)
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	1 (2 %)	0 (0 %)
<b>Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen</b>	1 (2 %)	1 (4,2 %)
<b>MGUS</b>	1 (2 %)	1 (4,2 %)

*Tabelle 5: Nebendiagnosen Baselinekollektiv und operiertes Kollektiv*

### 4.3 Inzidenz von neurokognitiven Funktionsstörungen und Ergebnisse der Tests

Die postoperativen POCD-Messungen wurden im Median 16 Tage (25%-Quartil 8 Tage, 75% Quartil 66 Tage) nach der Operation durchgeführt. Die früheste postoperative Messung wurde 7 Tage nach der Operation und die späteste 66 Tage nach der Operation durchgeführt.

#### 4.3.1 Ergebnisse der POCD-Messungen

Baseline	POCD negativ n=10	POCD positiv n=14	p-Wert
VLT 1-3	30,5 (23,0/35,5)	31 (23,8/36,5)	0,886
VLT 4	10 (6,8/11,5)	11 (7,0/12,3)	0,472
SCWT3 Zeit (s)	48,8 (44,3/78,7)	50,8 (45,5/64,8)	0,931
SCWT3 Fehler	0 (0/4)	1 (0/2)	0,472
CST3 Zeit (s)	49,9 (31,1/64,4)	39,4 (32,3/44,2)	0,138
CST3 Fehler	0 (0/1,3)	0 (0/1)	0,886

Tabelle 6: Baseline Ergebnisse der POCD-Messungen

Postoperativ	POCD negativ n=10	POCD positiv n=14	p-Wert
VLT 1-3	28,0 (24,8/40,0)	32,5 (26,3/38,5)	0,841
VLT 4	10,5 (8,5/15,0)	11 (7,5/13,5)	0,648
SCWT3 Zeit (s)	52,0 (45,9/57,7)	73,3 (64,0/119,5)	<b>0,002</b>
SCWT3 Fehler	0 (0/2)	2 (1/9)	<b>0,016</b>
CST3 Zeit (s)	40,4 (31,5/53,6)	54,0 (35,7/71,6)	0,154
CST3 Fehler	0 (0/0)	1 (0/5)	<b>0,006</b>

Tabelle 7: Postoperative Ergebnisse der POCD-Messungen

Veränderung	POCD negativ n=10	POCD positiv n=14	p-Wert
VLT 1-3	-2,5 (-4,3/1,3)	-1 (-6,0/3,3)	1,000
VLT 4	-2,5 (-3,5/0)	-1 (-2,0/1,5)	0,166
SCWT3 Zeit (s)	1,2 (-18,2/4,9)	18,0 (12,7/51,6)	<b>0,000</b>
SCWT3 Fehler	0 (-2,5/0,3)	1,5 (1,0/6,0)	<b>0,002</b>

<b>CST3 Zeit (s)</b>	-4,9 (-17,4/2,1)	14,2 (3,7/30,0)	<b>0,000</b>
<b>CST3 Fehler</b>	0 (-1,3/0)	1 (0/4,8)	<b>0,011</b>

*Tabelle 8: Veränderung der Ergebnisse der einzelnen Patienten zwischen den beiden POCD-Messungen*

In den Ergebnissen der Baselinemessung (Tabelle 6) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den POCD negativen und POCD positiven Patienten. Die Patienten mit POCD schnitten in den postoperativen Messungen (Tabelle 7) in beiden Messwerten zum SCWT3 und bei der Fehlerzahl im CST3 signifikant schlechter ab. Wenn man die Veränderung in den Messwerten zwischen der Baselinemessung und der postoperativen Messung betrachtet (Tabelle 8), haben sich die POCD positiven Patienten in beiden Messungen zum SCWT3 und CST3 signifikant stärker verschlechtert, während es bei den POCD negativen Patienten teilweise sogar zu einer Verbesserung im Vergleich zur Baseline gab. Interessanterweise haben die POCD positiven Patienten im Vergleich zu den POCD negativen Patienten postoperativ im VLT besser abgeschnitten (wenn auch nicht signifikant).

#### 4.3.2 Inzidenz von POCD Anhand der 20-20-Methode

Für die POCD-Bestimmung mit Hilfe der 20-20-Methode wurden erneut die sechs dargestellten Tests verwendet. Um als POCD positiv klassifiziert werden zu können, mussten zwei der sieben Messwerte ( $6 \cdot 0,2 = 1,2 \rightarrow$  Aufgerundet 2) im Vergleich zur Baseline eine Verschlechterung um mindestens 20 % zeigen.

Mit Hilfe der 20-20-Methode wurden 14 der 24 Patienten als POCD positiv identifiziert. Das entspricht einer Inzidenz von 58,3 % im untersuchten Kollektiv.

#### 4.3.3 Inzidenz von Delir

Zur Ermittlung der Inzidenz von postoperativem Delir definierten wir jeden Patienten mit einem positiven NuDesc oder CAM-ICU Score, sowie jeden Patienten bei dem im Intensivbrief die Diagnose Delir gestellt wurde als Delir positiv. Dadurch wurden 10 von 24 Patienten als Delir positiv klassifiziert, was einer Inzidenz von 41,7 % im Untersuchten Kollektiv entspricht.

## 4.4 Analyse von Perioperativen Risikofaktoren und Outcomeparametern

### 4.4.1 Perioperative Risikofaktoren und Outcomeparameter für POCD

	<b>POCD positiv (n=14)</b>	<b>POCD negativ (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>q-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	55 (50,5/59,0)	59 (48,5/65)	0,312	0,534
<b>Weibliches Geschlecht, n (%)</b>	8 (57%)	8 (80%)	0,388	0,534
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23 (21,4/26,7)	21,9 (17,9/25,6)	0,371	0,534
<b>LAS Score</b>	45,9 (38,6/52,3)	38,8 (35,5/48,8)	0,285	0,534
<b>VC (%)</b>	38,5 (28,5/45)	41,2 (31,8/45)	0,977	0,977
<b>VC/FEV1 (%)</b>	89 (78,8/91,3)	82 (71,5/89)	0,312	0,534
<b>Borg-Scale</b>	6 (4,5/7,8)	4 (3/8)	0,601	0,735
<b>Präoperatives Herzzeitvolumen (l/min)</b>	5,9 (5,1/6,7)	5,5 (5,0/6,5)	0,695	0,765
<b>Präoperativer Pulmonalvaskulärer Widerstand (MPaxs/m<sup>3</sup>)</b>	3,3 (2,9/4,0)	2,8 (2,2/3,3)	0,131	0,534
<b>Präoperative gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (%)</b>	72 (68,5/74)	75 (66,5/75,5)	0,357	0,534
<b>Präoperative Leukozyten G/l</b>	11,8 (9,1/15,4)	8,3 (7,6/12,1)	0,074	0,534

Tabelle 9: Basischarakteristika und präoperative Daten „POCD positiv“ vs. „POCD negativ“

Im Gruppenvergleich der Basischarakteristika und der präoperativen Daten in den Gruppen „POCD positiv“ und „POCD negativ“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 9).

	<b>POCD positiv (n=14)</b>	<b>POCD negativ (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>q-Wert</b>
<b>Doppellungentransplantation n, n (%)</b>	14 (100%)	6 (60%)	<b>0,020</b>	0,059
<b>Operationsdauer (min)</b>	317,5 (296,8/397,8)	254,5 (169,8/310,5)	<b>0,004</b>	<b>0,048</b>
<b>Kalte Ischämiezeit (min)</b>	530 (494,0/599,3)	415,5 (363,0/468,8)	<b>0,013</b>	0,059
<b>Pulmonalklemmdauer (min)</b>	166 (129,5/224,0)	120,5 (98,8/158,3)	<b>0,010</b>	0,059
<b>Einlungenventilation (min)</b>	232 (167,5/329,0)	157 (126,0/202,0)	0,077	0,109
<b>Intraoperativer Blutverlust (ml)</b>	3000 (1250/4050)	1650 (925/2550)	0,096	0,128
<b>Kristalloide (ml)</b>	3459 (2937/4095)	2971 (2128/3542)	0,122	0,146
<b>Kolloide (ml)</b>	625 (200/1525)	500 (75/813)	0,154	0,176
<b>Erythrozytenkonzentrat (ml)</b>	2400 (525/6750)	900 (0/1800)	0,064	0,101
<b>Fresh frozen plasma (ml)</b>	3125 (1313/6500)	1125 (0/2438)	0,056	0,096
<b>Thrombozytenkonzentrat (ml)</b>	600 (0/1500)	0 (0/150)	<b>0,016</b>	0,059
<b>Tranexamsäure (mmol)</b>	2250 (1472/2500)	1484 (0/2000)	<b>0,026</b>	0,062
<b>Maximale Noradrenalin Dosis (µg/kg/h)</b>	20,5 (18,1/29)	29,6 (19,2/42,1)	0,285	0,311
<b>Maximale Adrenalin Dosis (µg/kg/h)</b>	4,5 (0/6,7)	6,2 (3,8/12)	0,341	0,356
<b>Maximale Milrinon Dosis (µg/kg/h)</b>	16,1 (12,2/28,0)	16,5 (10,7/21,5)	0,886	0,886
<b>Intraoperative ECMO Dauer (min)</b>	172 (58/205)	0 (0/168,3)	0,067	0,101



<b>Postoperative Beatmungsdauer (d)</b>	10,5 (3/36,8)	3 (2/5,3)	<b>0,022</b>	0,059
<b>Postoperative Intensivdauer (d)</b>	28 (7,8/56)	10 (6,3/10,3)	<b>0,048</b>	0,087
<b>Gesamt Intensivaufenthalt bis Entlassung (d)</b>	35 (11,8/64,3)	10 (6,3/11,5)	<b>0,005</b>	<b>0,048</b>
<b>Krankenhausaufenthalt (d)</b>	59,5 (49/80,8)	46 (29,3/52,8)	<b>0,019</b>	0,059
<b>IL-6 Tag 2 (pg/ml)</b>	65 (29,3/106,3)	26,7 (16,7/40,2)	<b>0,036</b>	0,079
<b>IL-6 Tag 3 (pg/ml)</b>	43,2 (15,9/66)	17,6 (6,7/26,9)	<b>0,048</b>	0,089
<b>Rethorakotomie, n (%)</b>	8 (57%)	0	<b>0,006</b>	<b>0,048</b>
<b>Postoperatives Delir, n (%)</b>	8 (57%)	2 (20%)	0,104	0,131

Tabelle 10: Intra- und postoperative Daten "POCD positiv" vs. "POCD negativ"

Im Gruppenvergleich der intraoperativen Daten der Gruppen „POCD positiv“ und „POCD negativ“ (Tabelle 10) zeigt sich eine signifikant längere Operationsdauer ( $q=0,048$ ) in der Gruppe „POCD positiv“. Zusätzlich zeigt sich ein Trend zu einer längeren kalten Ischämiezeit der transplantierten Organe ( $p=0,013$ ,  $q=0,059$ ), sowie einer längeren Klemmdauer der Aa. Pulmonales ( $p=0,010$ ,  $q=0,059$ ). Weitere mögliche Trends sind die höhere Menge der intraoperativ erhaltenen Thrombozytenkonzentrate ( $p=0,016$ ,  $q=0,059$ ) sowie die höhere Dosis an Tranexamsäure ( $p=0,026$ ,  $q=0,062$ ). Ebenso zeigt sich ein möglicher Trend zu einer höheren POCD-Inzidenz bei doppelungentransplantierten Patienten ( $p=0,020$ ,  $q=0,059$ ).

Im Gruppenvergleich der postoperativen Daten in den Gruppen „POCD positiv“ und „POCD negativ“ (Tabelle 10) zeigt sich ein signifikant längerer Gesamtintensivaufenthalt der Patienten der Gruppe „POCD positiv“ ( $p=0,005$ ,  $q=0,048$ ). Die POCD positiven Patienten wurden signifikant häufiger Rethorakotomiert ( $q=0,048$ ). Beim Gesamtkrankenhausaufenthalt der Patienten zeigte sich ein Trend zu einer längeren Hospitalisierung bei den POCD positiven Patienten ( $p=0,019$ ,  $q=0,059$ ). Auch bei der postoperativen Nachbeatmung zeigte sich ein Trend zu einer längeren Beatmungsdauer bei POCD positiven Patienten ( $p=0,022$ ,  $q=0,059$ ). Bei den postoperativen IL-6 Serumspiegeln am zweiten und dritten postoperativen Tag zeigte sich ein Trend zu höheren Werten bei den POCD positiven Patienten ( $p=0,036$ ,  $q=0,079$  und  $p=0,048$ ,  $q=0,089$ ).

#### 4.4.2 Einfluss der regionalen Sauerstoffsättigung auf POCD

	POCD nein n=10		POCD ja n=14		p-Wert	q-Wert
<b>Baseline rSO<sub>2</sub> (%)</b>	70,5 (66,8/72,3)		69,5 (67,0/72,0)		0,752	0,955
<b>Niedrigste rSO<sub>2</sub> (%)</b>	52,5 (39,0/63,8)		49,5 (45,3/56,3)		0,546	0,955
<b>Oximetrie &lt;60 % AUC (min%)</b>	20,6 (0/699,1)		65,6 (1,2/218,5)		0,796	0,955
<b>Oximetrie &lt;55 % AUC (min%)</b>	2,1 (0/278,6)		6,0 (0/47,4)		0,931	1,000
<b>Oximetrie &lt;50 % AUC (min%)</b>	0 (0/61,1)		0 (0/0,6)		0,585	0,955
<b>Oximetrie &lt;60 % (min)</b>	4,7 (0,1/103,4)		20,6 (2,6/49,7)		0,585	0,955
<b>Oximetrie &lt;55 % (min)</b>	1,1 (0/57,1)		5,2 (0/13,8)		0,709	0,955
<b>Oximetrie &lt;50 % (min)</b>	0 (0/20,9)		0 (0/3,1)		0,752	0,955
<b>Oximetrie &lt;75 % der Baseline (min)</b>	0,3 (0/48,6)		1,8 (0/14,3)		0,752	0,955
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
<b>Oximetrie &lt;50 %</b>	4	6	8	6	1,000	1,000
<b>Oximetrie &lt;60 %</b>	8	2	13	1	0,550	0,955
<b>Oximetrie &lt;75 % der Baseline</b>	5	5	9	5	0,678	0,955

Tabelle 11: Regionale Sauerstoffsättigung der Gruppen „POCD nein“ vs. „POCD ja“

Bezüglich der rSO<sub>2</sub> zeigt sich zwischen den Patienten mit und ohne POCD weder bei den Ausgangswerten noch bei den Sättigungsabfällen unter die gewählten Grenzwerte ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 11).

#### 4.4.3 Perioperative Risikofaktoren und Outcomeparameter für Delir

	<b>Postoperatives Delir positiv (n=10)</b>	<b>Postoperatives Delir negativ (n=14)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>q-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	55.5 (54.3/62.0)	55.5 (46.5/62.0)	0.312	0.701
<b>Weibliches Geschlecht, n (%)</b>	5 (50%)	11 (78.6%)	0.204	0.701
<b>Body mass index (kg/m2)</b>	24.2 (21.6/27.6)	22.2 (18.3/26.5)	0.285	0.701
<b>LAS Score</b>	40.9 (36.5/47.1)	43.5 (36.6/58.1)	0.546	0.751
<b>VC (%)</b>	44 (29.8/45.0)	38.5 (27.8/42.8)	0.341	0.701
<b>VC/FEV1 (%)</b>	86.5 (78.8/91.0)	86.0 (71.5/91.3)	0.886	1.000
<b>Borg-Scale</b>	6.3 (3.3/7.6)	6.0 (3.1/8.5)	0.974	1.000
<b>Präoperatives Herzzeitvolumen (l/min)</b>	5.9 (5.5/6.8)	5.7 (4.7/6.5)	0.314	0.701
<b>Präoperativer Pulmonalvaskulärer Widerstand (MPaxs/m3)</b>	3.2 (2.7/3.9)	3.0 (2.5/3.7)	0.446	0.701
<b>Präoperative gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (%)</b>	72.5 (70.5/74.3)	72.5 (61.0/75.0)	1.000	1.0
<b>Präoperative Leukozyten G/l</b>	8.9 (7.7/13.3)	11.2 (8.3/15.0)	0.403	0.701

Tabelle 12: Basischarakteristika und präoperative Daten der Gruppen „Delir positiv“ vs. „Delir negativ“

Im Gruppenvergleich der Gruppen „Delir positiv“ und „Delir negativ“ zeigt sich bezüglich der Basischarakteristika und der präoperativen Daten kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 12).

	Postoperatives Delir positiv (n=10)	Postoperatives Delir negativ (n=14)	p-Wert	q-Wert
Doppellungentransplantation, n, n (%)	9 (90%)	11 (78.6%)	0.615	0.707
Operationsdauer (min)	376.5 (292.8/422.0)	287.5 (204.5/313.3)	<b>0.022</b>	0.072
Kalte Ischämiezeit (min)	556 (496.8/689.3)	455.5 (372.0/504.8)	<b>0.004</b>	<b>0.031</b>
Pulmonalisklemmdauer (min)	211.5 (133.5/231.0)	126 (106.0/156.5)	<b>0.006</b>	<b>0.032</b>
Einlungenventilation (min)	238 (225.0/334.0)	163 (123.0/172.0)	<b>0.011</b>	<b>0.042</b>
Intraoperativer Blutverlust (ml)	3000 (1250/4050)	1900 (925/3000)	0.235	0.338
Kristalloide (ml)	3752 (2997/4519)	3049 (2129/3485)	<b>0.042</b>	0.097
Kolloide (ml)	1300 (425/1625)	500 (175/750)	<b>0.042</b>	0.097
Erythrozytenkonzentrat (ml)	2400 (450/7200)	1200 (300/2025)	0.285	0.386
Fresh frozen plasma (ml)	3375 (1688/8188)	1500 (0/3063)	0.064	0.134
Thrombozytenkonzentrat (ml)	600 (0/1650)	0 (0/600)	0.212	0.325
Tranexamsäure (mmol)	1750 (1000/2500)	2000 (1350/2500)	0.931	0.931
Maximale Noradrenalin Dosis (µg/kg/h)	21.5 (18.2/37.4)	24.2 (18.2/35.6)	0.752	0.824
Maximale Adrenalin Dosis (µg/kg/h)	6.1 (2.1/15.3)	5.3 (0/7.8)	0.508	0.615
Maximale Milrinon Dosis (µg/kg/h)	20.1 (15.1/30.3)	15 (0/20.7)	0.084	0.149
Intraoperative ECMO Dauer (min)	128 (0/197.5)	132.5 (0/180.0)	0.926	0.931

<b>Postoperative Beatmungsdauer (d)</b>	17.5 (5.3/36.8)	3 (2.0/4.3)	<b>0.007</b>	<b>0.032</b>
<b>Postoperative Intensivdauer (d)</b>	35 (19.8/70.3)	8.0 (6.8/10.3)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gesamt Intensivaufenthalt bis Entlassung (d)</b>	35 (19.8/70.3)	9 (7/15)	<b>0.004</b>	<b>0.031</b>
<b>Krankenhausaufenthalt (d)</b>	61.5 (52.0/77.3)	48 (30.8/61.0)	0.074	0.142
<b>IL-6 Tag 2 (pg/ml)</b>	49.9 (25.1/106.3)	31.8 (19.9/64.69)	0.371	0.474
<b>IL-6 Tag 3 (pg/ml)</b>	43.2 (20.2/66.0)	18.2 (8.1/35.3)	0.122	0.200
<b>Rethorakotomie, n (%)</b>	6 (60%)	2 (14.3%)	<b>0.032</b>	0.092

Tabelle 13: Intra- und postoperative Daten "Delir positiv" vs. "Delir negativ"

Im Gruppenvergleich der intraoperativen Daten der Gruppen „Delir positiv“ und „Delir negativ“ (Tabelle 13) zeigten sich mehrere statistisch signifikante Unterschiede. Die Gesamtklemmdauer der Pulmonalarterien ( $q=0,032$ ), die Dauer der Kalten Ischämie der Spenderlungen ( $q=0,031$ ) sowie die Dauer der Einlungenventilation ( $q=0,042$ ) sind bei den Patienten mit Delir signifikant länger. Es zeigt sich ein möglicher Trend zu einer längeren Operationsdauer bei den Patienten mit Delir ( $p=0,022$ ,  $q=0,072$ ). Zusätzlich zeigt sich ein möglicher Trend zu einem höheren intraoperativen Bedarf an Kristalloiden und Kolloiden bei den Patienten mit Delir ( $p=0,042$ ,  $q=0,097$  und  $p=0,042$ ,  $q=0,097$ ).

Im Gruppenvergleich der postoperativen Daten der Gruppen „Delir positiv“ und „Delir negativ“ (Tabelle 13) zeigten sich ebenfalls mehrere statistisch signifikante Unterschiede. Die Patienten der Gruppe „Delir positiv“ wurden signifikant länger Nachbeatmet ( $q=0,032$ ) und blieben sowohl initial ( $q<0,001$ ) als auch insgesamt ( $q=0,031$ ) länger auf der Intensivstation. Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit Delir ein Trend zu häufigeren Rethorakotomien ( $p=0,032$ ,  $q=0,092$ ).

#### 4.3.4 Einfluss der regionalen Sauerstoffsättigung auf postoperatives Delir

	<b>Delir nein n=14</b>		<b>Delir ja n=10</b>		<b>p-Wert</b>	<b>q-Wert</b>
<b>Baseline rSO<sub>2</sub> (%)</b>	68,0 (65,8/71,0)		72,0 (67,8/73,3)		<b>0,036</b>	0,336
<b>Niedrigste rSO<sub>2</sub> (%)</b>	52,5 (44,5/58,3)		48,0 (37,0/55,0)		0,285	0,340
<b>Oximetrie &lt;60 % AUC (min%)</b>	8,0 (0,6/199,4)		118,9 (18,0/746,1)		0,235	0,340
<b>Oximetrie &lt;55 % AUC (min%)</b>	0,3 (0/15,8)		25,3 (1,2/190,9)		0,138	0,340
<b>Oximetrie &lt;50 % AUC (min%)</b>	0 (0/0,9)		0,3 (0/57,7)		0,172	0,340
<b>Oximetrie &lt;60 % (min)</b>	4,7 (1,8/66,6)		28,3 (5,8/141,6)		0,312	0,340
<b>Oximetrie &lt;55 % (min)</b>	1,1 (0/7,6)		8,4 (1,2/48,7)		0,192	0,340
<b>Oximetrie &lt;50 % (min)</b>	0 (0/2,9)		0,6 (0/13,9)		0,285	0,340
<b>Oximetrie &lt;75 % der Baseline (min)</b>	0 (0/2,2)		9,0 (1,2/46,5)		0,056	0,336
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
<b>Oximetrie &lt;50 %</b>	4	10	6	4	0,211	0,340
<b>Oximetrie &lt;60 %</b>	12	2	9	1	1,0	1,0
<b>Oximetrie &lt;75 % der Baseline</b>	6	8	8	2	0,104	0,340

Tabelle 14: Regionale Sauerstoffsättigung der Gruppen „Delir nein“ vs. „Delir ja“

Bei Patienten mit und ohne Delir zeigten sich bezüglich der rSO<sub>2</sub>-Ausgangswerte und der intraoperativen Sättigungsabfälle keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Patienten, die postoperativ ein Delir entwickelten, zeigten vor Narkoseeinleitung einen Trend zu höheren rSO<sub>2</sub>-Ausgangswerte als die Patienten ohne postoperatives Delir (p=0,036, q=0,336). Es lässt sich auch ein möglicher Trend hin zu längeren Abfällen der rSO<sub>2</sub> unter die untersuchten Grenzwerte bei den Patienten mit Delir erkennen (p=0,056, q=0,336) (Tabelle 14).

#### 4.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Für die multivariate Analyse der Risikofaktoren für POCD gingen die univariat signifikanten Parameter OP-Dauer und Rethorakotomie ein. Davon ist nach der logistischen Regressionsanalyse die OP-Dauer ( $p=0,042$ ) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von POCD.

Für die multivariate Analyse der Risikofaktoren für postoperatives Delir gingen die univariat signifikanten Parameter kalte Ischämiezeit, Pulmonalklemmdauer, Dauer der Einlungenventilation und Dauer der postoperativen Nachbeatmung ein. Davon konnte anhand der logistischen Regressionsanalyse die Dauer der Einlungenventilation als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden ( $p=0,042$ ).

#### 4.5 Korrelationsanalysen

	IL-6 Tag 2	IL-6 Tag 3
<b>Operationsdauer</b>	<b>0,673 (p&lt;0,001)</b>	<b>0,532 (p=0,008)</b>
<b>Kalte Ischämiezeit</b>	<b>0,437 (p=0,033)</b>	<b>0,453 (p=0,026)</b>
<b>Dauer ELV</b>	0,311 (p=0,209)	0,299 (p=0,227)
<b>Pulmonalisklemmdauer</b>	<b>0,515 (p=0,012)</b>	<b>0,468 (p=0,024)</b>
<b>Oximetrie &lt;60%</b>	0,208 (p=0,330)	0,270 (p=0,202)
<b>Oximetrie &lt;55%</b>	0,166 (p=0,437)	0,285 (p=0,177)
<b>Oximetrie &lt;50%</b>	0,022 (p=0,917)	0,161 (p=0,452)
<b>Oximetrie &lt;75% der Baseline</b>	0,145 (p=0,500)	0,285 (p=0,177)

Tabelle 15: Ergebnisse der Korrelationsanalysen für postoperatives IL-6

	Dauer der Einlungenventilation
<b>Oximetrie &lt;60%</b>	0,435 (p=0,071)
<b>Oximetrie &lt;55%</b>	0,383 (p=0,116)
<b>Oximetrie &lt;50%</b>	0,356 (p=0,147)
<b>Oximetrie &lt;75% der Baseline</b>	<b>0,587 (p=0,010)</b>

Tabelle 16: Ergebnisse der Korrelationsanalysen für rSO<sub>2</sub> Entsättigungen und Einlungenventilation

In der Korrelationsanalyse für die Höhe des postoperativen IL-6 zeigte sich eine signifikant positive Korrelation mit der Länge der Operation, der kalten Ischämiezeit und der Pulmonalisklemmdauer. Die Dauer der Einlungenventilation und der rSO<sub>2</sub> Entsättigungen unter die gewählten Grenzwerte zeigen keine Korrelation mit den postoperativen IL-6 Werten. Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Dauer der Einlungenventilation und rSO<sub>2</sub> Entsättigungen zeigt sich nur bei Entsättigungen unter 75% des Baselinewertes eine signifikante Korrelation (s. Abbildung 11, Tabelle 15 und Tabelle 16).



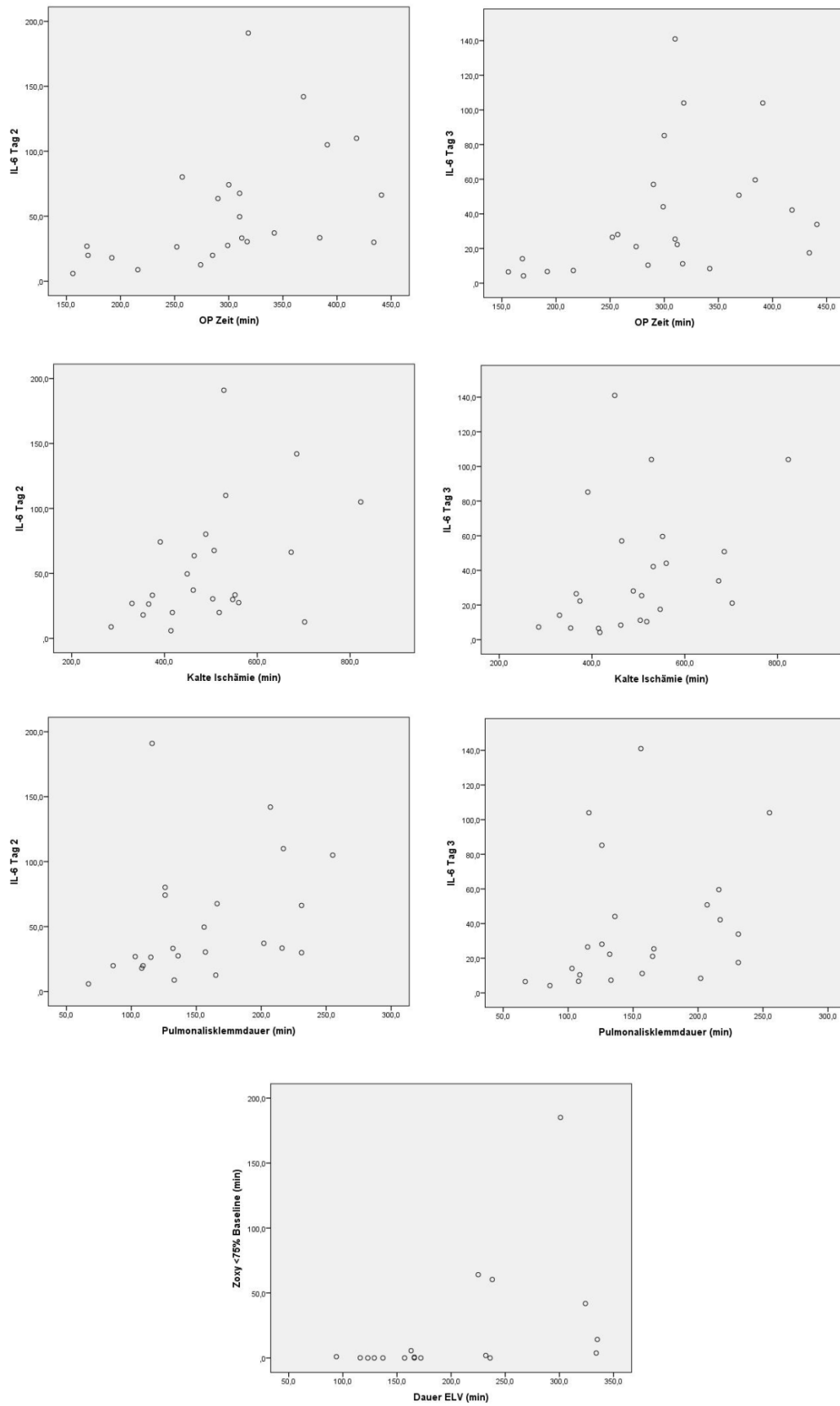


Abbildung 11: Scatterplots

#### 4.6 Einfluss der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung auf das Outcome

Im untersuchten Kollektiv lag die Inzidenz von Sättigungsabfällen unter 60 % bei 87,5 % (21/24 Patienten) und die von Sättigungsabfällen unter 50 % bei 41,7 % (10/24 Patienten). Die Inzidenz von Sättigungsabfällen unter 75 % des Ausgangswertes lag bei 58,3 % (14/24 Patienten). In den folgenden Tabellen (Tabelle 17 und Tabelle 18) werden die Patienten, die intraoperativ rSO<sub>2</sub> Abfälle unter diese Grenzwerte hatten, mit den Patienten verglichen, die keine intraoperativen rSO<sub>2</sub> Abfälle hatten. Auf eine Darstellung der Daten der Patienten, die intraoperativ unter den Grenzwert 60 % gefallen sind, wird verzichtet, da die Kontrollgruppe mit nur drei Patienten, die nicht unter diesen Wert gefallen sind, zu klein ist.

	<75 % der Baseline nein n=10		<75 % der Baseline ja n=14		p-Wert	q-Wert
Alter (Jahre)	58,0 (53,5/63,5)		55,0 (46,8/59,0)		0,192	0,672
Geschlecht	4 männlich	6 weiblich	4 männlich	10 weiblich	0,673	0,785
Größe (m)	1,68 (1,65/1,84)		1,65 (1,62/1,80)		0,341	0,785
Gewicht (kg)	72,5 (55,0/77,5)		54,5 (70,0/77,5)		0,931	0,931
BMI (kg/m²)	21,9 (20,0/26,5)		22,6 (20,2/27,6)		0,625	0,785
LAS	39,8 (34,0/54,5)		45,7 (37,3/50,0)		0,508	0,785
Kalte Ischämiezeit (min)	440,5 (348,0/510,0)		525,0 (434,5/676,0)		0,056	0,392
Outcome						
Postop. ECMO (Tage)	0 (0/0)		0 (0/0,5)		0,666	0,666
Postop. Beatmung (Tage)	2,0 (2,0/3,8)		7,5 (3,0/25,5)		<b>0,005</b>	<b>0,025</b>
ICU initial (Tage)	7,5 (5,5/15,5)		18,0 (9,5/54,5)		<b>0,031</b>	0,078
ICU gesamt (Tage)	10,5 (6,3/34,8)		22,0 (9,5/57,5)		0,154	0,193
Krankenhausaufenthalt (Tage)	44,0 (26,0/76,3)		59,0 (48,8/74,0)		0,138	0,193
	Ja	Nein	Ja	Nein		
Intraoperative ECMO	4	6	11	3	0,092	0,184
Postoperative ECMO	1	9	3	11	0,615	0,615

Tabelle 17: Basischarakteristika und Outcome der Patienten die einen Abfall der Sättigung unter 75% ihres Ausgangswertes zeigten

Bezüglich der Basischarakteristika sowie der kalten Ischämiezeit unterschieden sich die Patienten, die intraoperativ rSO<sub>2</sub> Abfälle auf unter 75 % ihres Ausgangswertes zeigten, nicht von den Patienten, bei denen dies nicht der Fall war. Bezüglich des Outcomes zeigte sich jedoch, dass diese Patienten signifikant länger postoperativ beatmet wurden (p=0,005, q=0,025). Zusätzlich zeigte sich ein Trend zu längeren initialen Intensivaufenthalten (p=0,031, q=0,078) (Tabelle 17). Auch der Bedarf einer ECMO intra- und postoperativ oder die Dauer des intraoperativen ECMO Einsatzes hatte keinen signifikanten Einfluss auf Sättigungsabfälle unter 75% des Ausgangswertes.

	<50% nein n=14		<50% ja n=10		p-Wert	q-Wert
Alter (Jahre)	55,0 (46,8/61,5)		57,0 (54,3/59,5)		0,625	0,777
Geschlecht	5 männlich	9 weiblich	3 männlich	7 weiblich	1,000	1,000
Größe (m)	1,68 (1,65/1,83)		1,65 (1,61/1,77)		0,259	0,705
Gewicht (kg)	72,5 (51,5/74,3)		72,0 (60,5/79,3)		0,403	0,705
BMI (kg/m²)	21,8 (18,4/24,3)		24,8 (22,0/29,1)		0,064	0,448
LAS	43,5 (35,5/52,2)		39,4 (36,9/49,1)		0,666	0,777
Ischämie längste (min)	476,5 (369,0/534,0)		519,5 (434,5/588,3)		0,341	0,705
Outcome						
Postop. ECMO (Tage)	0 (0/0)		0 (0/2,5)		0,371	0,371
Postop. Beatmung (Tage)	3,0 (2,0/10)		7,5 (3,0/29,3)		0,084	0,210
ICU initial (Tage)	8,0 (6,8/32,0)		18,0 (10,0/54,5)		0,074	0,210
ICU gesamt (Tage)	10,5 (7,0/43,8)		22,0 (10,0/57,5)		0,212	0,353
Krankenhausaufenthalt (Tage)	50,5 (29,3/74,3)		55,5 (48,8/67,3)		0,341	0,371
	Ja	Nein	Ja	Nein		
Intraoperative ECMO	7	7	8	2	0,210	0,272
Postoperative ECMO	1	13	3	7	0,272	0,272

Tabelle 18: Basischarakteristika und Outcome der Patienten die einen Abfall der rSO<sub>2</sub> unter 50% zeigten

Bei den Patienten, die intraoperativ rSO<sub>2</sub> Abfälle auf unter 50 % zeigten, gab es keine signifikanten Unterschiede zu den Patienten, bei denen dies nicht der Fall war (Tabelle 18).

## 5. Diskussion

### 5.1 Inzidenz von Neurokognitiven Funktionsstörungen

#### 5.1.1 Inzidenz von POCD nach der 2020-Methode

Mithilfe der 20-20 Methode fanden wir im untersuchten Kollektiv eine Inzidenz von POCD von 58,3 % (14/24 Patienten). Cohen et al. fanden bei Patienten nach Lungentransplantation eine höhere Inzidenz leichter kognitiver Beeinträchtigung von 67 % und moderater kognitiver Beeinträchtigung von 5 % [Cohen et al., 2014]. Smith et al. beschreiben bei lungentransplantierten Patienten eine Inzidenz postoperativer kognitiver Beeinträchtigung von 57 %, wobei 45 % der lungentransplantierten Patienten schon präoperativ eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen [Smith et al., 2014]. In einer weiteren Studie wurde eine POCD Inzidenz von 29 % (berechnet mit der Standardabweichungsmethode) beschrieben [Hoffman et al., 2012]. Bei anderen Patientengruppen mit großen chirurgischen Interventionen, wie z.B. herzchirurgischen Patienten, zeigen sich Inzidenzen von POCD zwischen 30 % und 65 % [Van Harten et al., 2012].

#### 5.1.2 Inzidenz von Delir

Im untersuchten Kollektiv fanden wir eine Inzidenz von postoperativem Delir von 41,7 % (10/24 Patienten). Die von uns gefundene Delirinzidenz liegt höher als die von Smith et al. bei Lungentransplantationspatienten gemessenen Inzidenz von 34 % [Smith et al., 2014]. Im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven liegt unser Ergebnis im höheren Bereich. Die Inzidenz von postoperativem Delir lag demnach je nach Art des Eingriffs zwischen 11,4 % und 41 % [Ansaloni et al., 2010, Böhner et al., 2000, Litaker et al., 2001, van der Mast et al., 1999, Williams-Russo et al., 1992]. Die relativ hohe Inzidenz ist durch das Risikoprofil vieler Transplantationskandidaten erklärbar. Lungentransplantationspatienten haben häufig eine Kombination aus Risikofaktoren wie vorbestehenden Komorbiditäten, funktionalen Einschränkungen und vorbestehenden kognitiven Beeinträchtigungen [Litaker et al., 2001, Noimark, 2009, Smith et al., 2014]. Auch allgemein sind Lungenerkrankungen ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs [Girard et al., 2008].

## 5.2 Risikofaktoren für neurokognitive Funktionsstörungen

### 5.2.1 Risikofaktoren für POCD

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist die Identifikation einer längeren Operationsdauer als unabhängiger Risikofaktor für POCD. Univariat zeigte sich zusätzlich der Bedarf einer Rethorakotomie im stationären Verlauf als möglicher Risikofaktor. Diese Ergebnisse legen eine große Bedeutung der Inflammationsreaktion im Rahmen der Pathogenese des Delirs nahe.

#### 5.2.1.1 Einfluss der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung auf POCD

In dieser Studie konnte kein Einfluss der  $rSO_2$  auf die Inzidenz von POCD nachgewiesen werden. Die Patienten mit und ohne POCD unterschieden sich beim Ausgangswert der  $rSO_2$  nicht voneinander ( $p=0,752$ ). Zwar hatten die Patienten mit POCD im Median längere intraoperative Sättigungsabfälle unter die einzelnen untersuchten Grenzwerte, diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ( $p$ -Werte zwischen  $p=0,585$  und  $p=0,931$ ). Auch der niedrigste Wert der  $rSO_2$  bei den Patienten mit POCD war im Median niedriger, jedoch war auch dieses Ergebnis nicht signifikant ( $p=0,546$ ). Dieses Ergebnis widerspricht bisherigen Studien, die intraoperative  $rSO_2$  Abfälle als guten Prädiktor eines POCD identifizierten. Am besten untersucht ist der Einfluss der  $rSO_2$  auf das kognitive Outcome von herzchirurgischen Patienten. So sollen beispielsweise Patienten nach Koronararterienbypass mit intraoperativen  $rSO_2$  Werten unter 50 % ein 7,69-fach erhöhtes Risiko für POCD haben [de Tournay-Jetté et al., 2011]. Auch Slater et al. identifizierten  $rSO_2$  Abfälle unter 50 % als prädiktiven Faktor für POCD [Slater et al., 2009]. Ebenso ist ein  $rSO_2$  Wert unter 40 % ein unabhängiger Prädiktor von postoperativer neuropsychologischer Dysfunktion bei herzchirurgischen Patienten [Yao et al., 2004]. Allerdings gibt es auch Ergebnisse, in denen kein Zusammenhang zwischen  $rSO_2$  Abfällen und POCD gefunden werden konnte [Hong et al., 2008, Reents et al., 2002]. Auch außerhalb der Herzchirurgie wurden Studien zum Zusammenhang zwischen  $rSO_2$  Abfällen und POCD durchgeführt. Der maximale  $rSO_2$  Abfall wurde dabei als Prädiktor für POCD identifiziert und ein  $rSO_2$  Abfall um über 11 % vom Ausgangswert soll bei Patienten nach Hüftgelenksendoprothetik eine Spezifität und Sensitivität von 77,8 % beziehungsweise 86,5 % für die Diagnose eines POCD haben [Lin et al., 2013].

Es ist möglich, dass aufgrund der kleinen Fallzahl dieser Studie und der vielen Einflussfaktoren für POCD durch einen Fehler 2. Art kein Einfluss der  $rSO_2$  auf die Entwicklung von POCD erkannt werden konnte. Es ist jedoch auch denkbar, dass die jahrelange Gewöhnung an Hypoxie bei den untersuchten Patienten den Einfluss der intraoperativen  $rSO_2$  auf die postoperative kognitive Funktion mindert. Beispielsweise scheint der Einfluss von  $rSO_2$ -Abfällen bei Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten keinen Zusammenhang mit postoperativem Delir zu haben, während dies bei Patienten mit normalen Ausgangswerten der Fall ist, wobei die Patienten mit Delir dennoch signifikant niedrigere Ausgangswerte hatten [Schoen et al., 2011]. Eine andere mögliche Erklärung ist, dass in diesem Kollektiv andere Grenzwerte untersucht werden müssten, da Sättigungsabfälle unter die häufig untersuchten Grenzwerte hier fast an der Regel sind. So lag die Inzidenz von intraoperativen  $rSO_2$ -Abfällen im untersuchten Kollektiv bei 87,5 % unter 60 %, 50,0 % unter 50 %, sowie 58,3 % unter 75 % des Ausgangswertes. Bei Slater et al. findet sich Sättigungsabfällen unter 50 % bei 33% der Patienten mit POCD und 20 % der Patienten ohne POCD [Slater et al., 2009]. Sättigungsabfälle unter 40 % wurden bei herzchirurgischen Patienten in 31 – 36 % der Fälle beobachtet [Hong et al., 2008, Reents et al., 2002]. Sättigungsabfälle unter 75 % des Ausgangswertes wurden bei abdominalchirurgischen Patienten in 20 – 23 % und bei herzchirurgischen Patienten in 79 % beobachtet [Casati et al., 2005, Reents et al., 2002]. Die verhältnismäßig hohe Inzidenz von Sättigungsabfällen wird beim speziellen Kollektiv der in dieser Studie untersuchten Patienten möglicherweise durch die vorbestehende Lungenschädigung und die intraoperativ notwendige Einlungenventilation verursacht. Der Zusammenhang zwischen Einlungenventilation und niedrigen zerebralen Sauerstoffsättigungswerten konnte bereits in Studien belegt werden [Hemmerling et al., 2008, Iwata et al., 2008].

#### 5.2.1.2 Präoperative Risikofaktoren

In unserem Studienkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied der präoperativen Parameter bezüglich der Entwicklung eines POCD. Dabei ist vor allem interessant, dass die Patienten, die ein POCD entwickelten, im Median sogar (nicht signifikant) jünger waren als diejenigen, die kein POCD entwickelten. Höheres Alter ist einer der wichtigsten bekannten Risikofaktoren für POCD [Moller et al., 1998, Monk et al., 2008]. Ursächlich dafür könnte sein, dass Lungentransplantationen nur bei vergleichsweise jungen Patienten durchgeführt

werden, da ein Alter über 65 Jahre als relative Kontraindikation für eine Lungentransplantation gilt [Kamler et al., 2013]. Für diese Patientengruppe fanden Monk et al. in der Gruppe der 18 bis 39-Jährigen im Vergleich zu den 40 bis 59-Jährigen sogar eine etwas höhere Inzidenz von frühem POCD, während die Inzidenz bei den über 60-Jährigen signifikant höher war als bei den 40 bis 59-Jährigen Patienten. Die Autoren relativieren die höhere Inzidenz von POCD bei den jungen Patienten damit, dass bei ihnen die postoperative Messung durchschnittlich früher durchgeführt wurde [Monk et al., 2008]. Es ist also denkbar, dass das Alter der Patienten bei Lungentransplantationen nur eine untergeordnete Rolle als Risikofaktor für POCD spielt.

#### 5.2.1.3 Intraoperative Risikofaktoren

Als unabhängiger intraoperativer Risikofaktor für die Entstehung eines POCD konnte eine längere Operationsdauer identifiziert werden. Zusätzlich zeigten sich mögliche Trends zu einer längeren Pulmonalklemmdauer, längerer kalter Ischämiezeit und Doppellungentransplantation als mögliche, wenn auch nach Anpassung des Signifikanzniveaus nicht signifikante Risikofaktoren für POCD.

All diese Faktoren bewirken ein größeres Operationstrauma und können daher zu einer stärkeren Inflammation führen. Für den Einfluss einer längeren Operationsdauer spricht in unseren Daten die signifikant positive Korrelation mit der Höhe der postoperativen IL-6 Serumspiegel. Die Stärke dieser Korrelation kann möglicherweise durch die standardmäßige intraoperative Gabe von Methylprednisolon und die postoperative Immunsuppression abgeschwächt worden sein. Der inhibitorische Effekt von Glukokortikoiden auf die Produktion von IL-6 wurde bereits in Studien belegt [Waage et al., 1990]. Bei herzchirurgischen Patienten konnten nach der intraoperativen Gabe von Methylprednisolon signifikant niedrigere postoperative IL-6 Spiegel am ersten und dritten postoperativen Tag gezeigt werden [Fillinger et al., 2002]. Bisherige Studien zeigen, dass das Ausmaß einer operativen Intervention direkt mit der Stärke der Inflammationsreaktion korreliert [Krenk et al., 2010]. Auch Cohen et al. beobachteten ein größeres Risiko für die Entwicklung eines POCD nach Doppellungentransplantation als bei Patienten nach Singlelungentransplantation [Cohen et al., 2014]. Zusätzlich zeigte sich ein Trend zu einer längeren kalten Ischämiezeit der Organe mit im Median 530 Minuten bei Patienten mit POCD gegenüber 416 Minuten bei Patienten ohne POCD ( $p=0,013$ ,  $q=0,059$ ). Das deckt sich mit den Ergebnissen von Cohen et al., die die kalte Ischämiezeit als unabhängigen

Risikofaktor für postoperative kognitive Beeinträchtigung identifizierten. Sie erklärten dies durch den Einfluss von systemischen Effekten durch das Ischämie-Reperfusionssyndrom, welches durch oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen zu einer Neuroinflammation führen könne [Cohen et al., 2014]. Auch der postoperative IL-6 Serumspiegel zeigte am zweiten und dritten postoperativen Tag bei den Patienten, die ein POCD entwickelten, einen Trend zu höheren Werten als bei den Patienten ohne POCD ( $p=0,036$ ,  $q=0,079$  und  $p=0,048$ ,  $q=0,089$ ). Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigt in unseren Daten eine signifikant positive Korrelation zwischen der Organischämiezeit und dem IL-6 Serumspiegel am zweiten und dritten postoperativen Tag, was diese Hypothese stützt. Der Zusammenhang zwischen inflammatorischen Prozessen und dem Nachlassen kognitiver Fähigkeiten im Alter ist in der Literatur durch eine Vielzahl an Studien belegt [Simen et al., 2011]. Auch der Einfluss von IL-1 $\beta$ , IL-10 und CRP auf postoperative neurokognitive Dysfunktion konnte bereits belegt werden [Ramlawi et al., 2006], während der Einfluss von IL-1 $\beta$  auf den Hippokampus und damit die Merkfunktion im Tierversuch nachgewiesen werden konnte [Cibelli et al., 2010]. Auch ein Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel von IL-6 und nachlassender Kognition konnte in Studien hergestellt werden [Schram et al., 2007, Simen et al., 2011]. Ein weiterer Hinweis auf den Einfluss von IL-6 auf die kognitive Funktion ist, dass junge gesunde Männer in einer Studie nach Gabe von IL-6 über vermehrte Müdigkeit und eine verminderte Konzentrationsfähigkeit berichteten [Späth-Schwalbe et al., 1998]. Ein weiterer in Frage kommender Pathomechanismus wäre eine Beeinflussung der kognitiven Funktion durch postoperative Hypoxie. Eine längere kalte Ischämiezeit der Transplantatlunge kann zu einem schlechteren postoperativen Gasaustausch führen [Thabut et al., 2005]. Postoperative Hypoxie konnte in einer Studie bereits als möglicher Einflussfaktor in der Entstehung von frühem POCD bei Patienten nach Koronararterienbypass identifiziert werden [Browne et al., 2003]. Dies könnte ein für zukünftige Studien relevantes Themengebiet sein.

Auch die (nicht signifikant) höhere intraoperative Gesamtmenge an gegebener Tranexamsäure bei den Patienten mit POCD kann mit dem Ausmaß der Operation zusammenhängen. Allerdings ist auch eine direkt neurotoxische Wirkung der Tranexamsäure denkbar. So scheint die versehentliche intrathekale Gabe von Tranexamsäure laut Case Report Krampfanfälle auslösen zu können [Yeh et al., 2003]. In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen höherer intraoperativer



Tranexamsäurengabe und dem Auftreten von postoperativen Krampfanfällen nachgewiesen [Kalavrouziotis et al., 2012, Martin et al., 2008, Murkin et al., 2010]. Tierexperimentell konnte die epileptogene Wirkung von Tranexamsäure sowohl bei intrathekaler als auch bei intravenöser Gabe nachgewiesen werden [Martin et al., 2008]. Als Pathomechanismus wird eine antagonistische Wirkung am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor angenommen [Furtmüller et al., 2002]. Über diesen Mechanismus wäre analog zur Pathophysiologie des postoperativen Delirs ein Einfluss auf die Entstehung von POCD möglich.

#### 5.2.1.4 Postoperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines POCD

Als postoperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines POCD wurden in dieser Studie der Bedarf einer Rethorakotomie identifiziert. Auch in der ISPOCD1 Studie zeigte sich der Bedarf einer weiteren Operation als Risikofaktor für die Entstehung von POCD [Moller et al., 1998]. Der Zusammenhang zwischen POCD und Rethorakotomie lässt sich am einfachsten durch die kumulative Zunahme der intraoperativen Risikofaktoren wie operatives Trauma, höherer Bedarf an Narkotika und Opioiden etc. erklären. Zusätzlich können auch die Ursachen der Rethorakotomie, wie Anastomoseninsuffizienz und Hämatothorax, beispielsweise durch eine bakterielle Infektion zu einer Verstärkung der Inflammation führen und dadurch die Entstehung von POCD begünstigen. Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit POCD ein Trend zu einer längeren Nachbeatmungsdauer. Zu einem solchen Zusammenhang existiert derzeit noch keine Literatur.

#### 5.2.1.5 Möglicher Einfluss von POCD auf Outcomeparameter

Diese Studie ergab, dass Patienten, die im postoperativen Verlauf ein POCD entwickelten, insgesamt signifikant längere Zeit auf der Intensivstation verbrachten ( $p=0,005$ ,  $q=0,048$ ). Auch beim initialen Intensivaufenthalt nach der Operation zeigte sich ein Trend zu einem längeren Aufenthalt bei Patienten mit POCD ( $p=0,048$ ,  $q=0,087$ ). Beim Gesamtkrankenhausaufenthalt der Patienten mit POCD gab es ebenfalls einen solchen Trend ( $p=0,019$ ,  $q=0,059$ ). Auch in anderen Studien zeigte sich ein längerer Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit POCD als bei Patienten ohne [Monk et al., 2008]. POCD kann insofern für dieses Outcome verantwortlich sein, als eine Störung der kognitiven Funktion die Compliance der Patienten beispielsweise bei

Medikamenteneinnahme, Pflege und Physiotherapie beeinträchtigen kann. Studien haben gezeigt, dass schon eine leichtgradige Minderung der kognitiven Funktion bei Patienten zu einer geringeren Compliance bei der Medikamenteneinnahme führen kann [Hayes et al., 2009, Stilley et al., 2010]. Zusätzlich konnte die postoperative funktionelle Verbesserung im 6-Minute-Walk Test nach Lungentransplantation mit einer besseren kognitiven Funktion in Zusammenhang gebracht werden. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass eine bessere körperliche Rehabilitation ein protektiver Faktor für eine Einschränkung der kognitiven Funktion ist. Sie berufen sich dabei auf die Arbeit von Hopkins et al., die körperliche Aktivität als protektiven Faktor für die neurokognitive Funktion bei Patienten auf der Intensivstation identifiziert, und auf die Arbeit von Emery et al., die dies bei Lungenkranken im Speziellen beschreibt [Cohen et al., 2014, Emery et al., 2008, Hopkins et al., 2012]. In diesem Fall ist jedoch auch ein umgekehrter Zusammenhang denkbar, dass nämlich die Störung der kognitiven Funktion zu einer schlechteren Compliance bei der Physiotherapie beiträgt und dadurch den postoperativen Verlauf negativ beeinflusst. So zeigten beispielsweise Patienten, die die Studienteilnahme bei einer Studie zu physikalischer Therapie bei COPD abbrechen, ein signifikant schlechteres Abschneiden bei bestimmten Tests zur kognitiven Funktion [Emery et al., 1998].

### 5.2.2 Risikofaktoren für Delir

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie bezüglich möglicher Risikofaktoren für Delir ist die Identifikation einer längeren Einlungenventilation als unabhängiger Risikofaktor für postoperatives Delir. Univariat zeigten sich auch längere Pulmonalisklemmdauer und kalte Ischämiezeit als mögliche Risikofaktoren für postoperatives Delir. Auch diese Ergebnisse legen wie beim POCD eine große Bedeutung der Inflammationsreaktion für die Pathogenese von postoperativem Delir nahe.

#### 5.2.2.1 Einfluss der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung auf postoperatives Delir

Wie auch beim POCD konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen intraoperativen  $rSO_2$  Abfällen auf unter 75 % der Baseline, 60 % und 50 % oder deren Dauer und dem Auftreten von postoperativen Delir finden (q-Werte zwischen  $q=0,336$  und  $q=1,000$ ). Allerdings scheint es einen Trend zu längeren Zeiten unter den jeweiligen Grenzwerten (vor allem unter 75 % des Baselinewertes) und dem Auftreten von postoperativem Delir zu geben. Möglicherweise könnten hier in einer Studie mit einer größeren Power signifikante Unterschiede erkannt werden. Auch der niedrigste gemessene

rSO<sub>2</sub> Wert scheint nicht prädiktiv für das Auftreten von postoperativem Delir zu sein. Die Patienten mit postoperativem Delir zeigten einen Trend zu höheren rSO<sub>2</sub> Ausgangswerten als die Patienten ohne Delir ( $p=0,036$ ,  $q=0,336$ ). In der Literatur wurde bei herzchirurgischen Patienten ein gegenteiliger Effekt beschrieben, demzufolge ein niedriger Ausgangswert der rSO<sub>2</sub> ein Prädiktor für die Entwicklung von postoperativem Delir ist [Morimoto et al., 2009, Schoen et al., 2011]. Schoen et al. beschreiben in ihrer Publikation zusätzlich, dass bei Patienten mit normalen rSO<sub>2</sub> Ausgangswerten postoperatives Delir mit einem größeren Sättigungsabfall assoziiert ist, während dies bei Patienten mit niedrigen Ausgangswerten nicht der Fall ist. Die AUC unter dem Grenzwert 50 % ist bei Patienten mit postoperativem Delir signifikant größer als die bei Patienten ohne. Auch der niedrigste intraoperative rSO<sub>2</sub> Wert ist bei den Patienten mit Delir signifikant niedriger [Schoen et al., 2011]. Morimoto et al. konnten hingegen keinen Unterschied in den intraoperativen rSO<sub>2</sub> Werten finden [Morimoto et al., 2009]. Möglicherweise können in diesem speziellen Kollektiv die Patienten, die durch die lange Zeit bestehende Hypoxie niedrigere rSO<sub>2</sub>-Werte gewöhnt sind, die während der Operation auftretenden Sättigungsabfälle besser kompensieren, während es bei Patienten mit normalen Ausgangswerten durch intraoperative Hypoxie zu einer stärkeren Schädigung kommt. Dennoch war dieses Ergebnis unerwartet, da man allgemein größere Reserven bezüglich der Kompensationsmechanismen bei Patienten mit besseren Ausgangswerten erwarten würde und ein niedriger Ausgangswert die Entstehung von Delir begünstigt.

#### 5.2.2.2 Präoperative Risikofaktoren

Wie auch beim POCD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der präoperativen patientenbezogenen Parameter. Auch beim postoperativen Delir ist höheres Alter ein wichtiger bekannter Risikofaktor. Wie auch beim POCD ist es jedoch möglich, dass das Alter von Lungentransplantationspatienten zu niedrig ist, als dass es eine wichtige Rolle als Risikofaktor spielen kann. So haben bisherige Studien vor allem ein Alter über 60, 65 oder 70 Jahren als Risikofaktor für ein postoperatives Delir genannt, wobei die Mehrzahl 65 oder 70 Jahre als Grenze nennt [Litaker et al., 2001, Noimark, 2009, Robinson et al., 2009, van der Mast et al., 1999].

#### 5.2.2.3 Intraoperative Risikofaktoren

Es konnten mehrere mögliche intraoperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs identifiziert werden. Diese sind längere kalte Ischämiezeit ( $q=0,031$ ),

längere Pulmonalklemmdauer ( $q=0,032$ ) und längere Einlungenventilation ( $q=0,042$ ). Zusätzlich zeigte sich ein Trend zur längeren Operationsdauer ( $p=0,022$ ,  $q=0,072$ ) und höherem intraoperativen Bedarf an kristalloiden ( $p=0,042$ ,  $q=0,097$ ) und kolloidalen Infusionslösungen ( $p=0,042$ ,  $q=0,097$ ). Diese Ergebnisse können, wie beim POCD bereits diskutiert, mit Ausnahme der längeren kalten Ischämiezeit der transplantierten Lungen, unter größerem operativem Trauma zusammengefasst werden. Durch die Inflamationsreaktion, die durch das operative Trauma ausgelöst wird, kann durch die daraus resultierende Neuroinflammation die Entstehung von Delir begünstigt werden. Durch eine periphere Inflammation kann die Bluthirnschranke gestört werden, wodurch ein Übertritt der Inflamationsmediatoren in das Gehirn möglich wird. Dieser Effekt kann durch weitere die Bluthirnschranke beeinträchtigende Effekte wie Hypoxie, Ischämie und Schmerzen verstärkt werden [Cerejeira et al., 2010]. In Studien konnte die Hypothese der Beeinträchtigung der Bluthirnschranke bei deliranten Patienten durch den Nachweis von erhöhten Serumprotein S-100 $\beta$  Leveln bestätigt werden [Cerejeira et al., 2010, Herrmann et al., 2000]. Analog zum postulierten Zusammenhang zwischen der kalten Ischämiezeit der Transplantatlungen und POCD vermuten wir eine Verstärkung der Inflamationsreaktion durch das mit der Dauer der Ischämie zunehmenden Ischämie-Reperfusionssyndrom. Der erhöhte Bedarf an kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen kann einerseits durch die längere OP-Zeit der Patienten mit Delir verursacht sein. Andererseits sind Dehydratation und Hypovolämie bekannte Faktoren, die den Verlauf eines Delirs negativ beeinflussen können [Robinson et al., 2008]. Vor allem bei älteren internistischen Patienten ist Dehydratation als Risikofaktor für das Auftreten von Delir belegt [Lawlor, 2002]. Eine weitere mögliche Erklärung für dieses Ergebnis wäre der in großen Studien belegte Zusammenhang zwischen höherem Blutverlust, Transfusionsbedarf und Delir [Bucerius et al., 2004, Marcantonio et al., 1998]. Dagegen spricht jedoch in diesem Fall, dass weder bei Blutverlust noch bei intraoperativem Transfusionsbedarf von Blutprodukten ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Delir nachweisbar war. Im Median waren Blutverlust und transfundierte Menge von Erythrozytenkonzentraten ( $p=0,285$ ,  $q=0,386$ ) und Fresh Frozen Plasma ( $p=0,064$ ,  $q=0,134$ ) bei den Patienten mit Delir jedoch höher, wodurch dieser mögliche Zusammenhang nicht komplett verworfen werden kann.

Auch die längere Gesamtdauer der Einlungenventilation bei den Patienten, die im postoperativen Verlauf ein Delir entwickelten, kann durch die längere Operationsdauer und die (nicht signifikante) höhere Anzahl an Doppellungentransplantationen bei diesen Patienten bedingt sein. Es ist jedoch auch möglich, dass durch die längere Einlungenventilation bei den Patienten mit ohnehin eingeschränkter Lungenfunktion längere Phasen der Hypoxie aufgetreten sind. In Studien konnte gezeigt werden, dass Einlungenventilationen zu einem vermehrten Auftreten von zerebralen Sauerstoffsättigungsabfällen führen kann [Hemmerling et al., 2008, Iwata et al., 2008]. Jedoch konnten wir nur für die Dauer der Einlungenventilation und die Dauer der Sättigungsabfälle unter 75% des Baselinewertes eine signifikante Korrelation zeigen.

#### 5.2.2.4 Postoperative Risikofaktoren

Als mögliche postoperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs konnten wir eine längere Dauer der maschinellen Nachbeatmung der Patienten sowie die Notwendigkeit einer Rethorakotomie im Verlauf identifizieren. Zum Zusammenhang zwischen postoperativem Delir und der Dauer der maschinellen Nachbeatmung existieren bislang wenige Daten. Eine längere Dauer der maschinellen Beatmung wurde als Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs beschrieben. Die Autoren halten einen Einfluss des Delirs auf die Dauer der Beatmung für unwahrscheinlich, da nur einer der untersuchten Patienten noch während der maschinellen Beatmung ein Delir entwickelte und das Delir durchschnittlich 23 Stunden nach der Extubation auftrat [Burkhart et al., 2010]. Im Vergleich der postoperativen neurokognitiven Funktion bei früh und spät extubierten Patienten konnte jedoch kein Vorteil einer frühen Extubation nachgewiesen werden [Dumas et al., 1999]. Delir konnte jedoch bereits als unabhängiger Prädiktor einer längeren postoperativen Beatmungsdauer identifiziert werden [Stransky et al., 2011].

Auch in anderen Studien zu postoperativem Delir konnte ein Zusammenhang zwischen postoperativem Delir und dem Bedarf von Reoperationen beobachtet werden [Bucerius et al., 2004, Chang et al., 2008]. Für diesen Zusammenhang gibt es mehrere Erklärungsansätze. Einerseits werden die Patienten durch weitere Operationen den bekannten intraoperativen Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativem Delir erneut ausgesetzt. Andererseits kann auch die Ursache der Reoperation ursächlich für das Delir sein. Ursachen für Reoperationen waren beispielsweise Anastomoseninsuffizienzen

und Hämatothorax nach Nachblutungen. Der mögliche Zusammenhang zwischen Blutverlust und Delir wurde bereits bei den intraoperativen Risikofaktoren beschrieben. Zusätzlich kann die Blutung als Nährboden für bakterielle Besiedlungen zu Sepsis führen und so zu einem Delir führen. Auch eine Anastomoseninsuffizienz kann bakterielle Infektionen begünstigen.

#### 5.2.2.5 Möglicher Einfluss von Delir auf Outcomeparameter

Die Patienten, die während ihres Intensiv Aufenthaltes ein Delir entwickelten, blieben signifikant länger auf der Intensivstation. Delir konnte bereits in mehreren Studien als unabhängiger Prädiktor eines längeren Krankenhaus- und Intensiv Aufenthaltes identifiziert werden [Ely et al., 2001a, Thomason et al., 2005]. Die Patienten, die im postoperativen Verlauf ein Delir entwickelten, wurden signifikant länger nachbeatmet und häufiger rethorakotomiert, wodurch möglicherweise der längere Intensiv Aufenthalt schon vor dem Auftreten des Delirs verursacht werden konnte. Dennoch kann das Auftreten von postoperativem Delir den Verlauf durch mangelnde Compliance bei Medikamenteneinnahme, Pflege und Physiotherapie ungünstig beeinflusst haben.

### 5.3 Wert der zerebralen Oximetrie bei Lungentransplantationen

Neben dem möglichen Wert des NIRS-Monitorings zur Vermeidung von postoperativen neuropsychiatrischen Komplikationen wie Delir und POCD wurde NIRS-Monitoring auch bezüglich seines Wertes zur Verbesserung des allgemeinen Outcomes für die Patienten untersucht. Dabei wurden hauptsächlich herzchirurgische Patientenkollektive herangezogen. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass NIRS im Rahmen eines multimodalen intraoperativen Monitorings zu signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalten verhelfen kann [Edmonds Jr, 2002]. In einer anderen Studie konnte man sehen, dass es bei Patienten mit intraoperativem NIRS-Monitoring im Vergleich zur Kontrollgruppe zu signifikant weniger  $rSO_2$  Abfällen kam und die Patienten ohne NIRS-Monitoring dabei signifikant länger auf der Intensivstation blieben und signifikant mehr Organschädigungen (Mortalität, Nachbeatmung >48h, Schlaganfall, Myokardinfarkt) erlitten [Murkin et al., 2007].

Die Ergebnisse dieser Studie können diese Ergebnisse insofern bestätigen als auch hier Patienten mit  $rSO_2$  Abfällen auf unter 75 % ihres Ausgangswertes signifikant länger nachbeatmet wurden und einen Trend zu längeren initialen auf Liegezeiten auf der

Intensivstation zeigten. Allerdings konnten bei Patienten, bei denen die  $rSO_2$  unter den absoluten Wert 50 % fiel, keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, auch wenn sich hier ein möglicher Trend hin zu den gleichen Ergebnissen zeigt. Intraoperative Abfälle der  $rSO_2$  sind möglicherweise frühe Anzeichen eines auch postoperativ eingeschränkten Gasaustausches, weshalb sie prädiktiv für eine längere Dauer des postoperativen Weanings von der mechanischen Beatmung sind. Möglicherweise sind dabei die relativen Werte als prädiktive Werte besser geeignet, da sie gegenüber äußeren Störfaktoren wie Umgebungslicht und Positionierung der Elektroden weniger anfällig sind als die absoluten Messwerte. Ob eine Intervention bei Sättigungsabfällen das Outcome möglicherweise beeinflusst, kann hier nicht beantwortet werden. Um den Wert des NIRS-Monitorings im Setting der Lungentransplantation bezüglich einer möglichen Verbesserung des Outcomes der Patienten zu klären, wären hier in Zukunft randomisierte Vergleichsstudien angebracht.

## 5.4 Mögliche Fehlerquellen

### 5.4.1 Fallzahl

Eine mögliche Fehlerquelle dieser Studie ist die mit nur 24 Patienten mit vollständigem Follow-up geringe Fallzahl. In vergleichbaren Studien zu POCD ohne Kontrollgruppen wurden zwischen 29 und 288 Patienten eingeschlossen [Newman et al., 2007]. Ursprünglich war eine Fallzahl von 80 Patienten geplant. Diese konnte durch die Anzahl an durchgeführten Transplantationen, Schwierigkeiten beim Einschluss von Patienten durch beispielsweise zu späte Mitteilung der anstehenden Transplantation an das Studienteam, Eintreffen der Patienten kurz vor geplantem OP-Beginn durch lange Anreisewege und Ablehnung der Studienteilnahme durch Patienten nicht erreicht werden. Zusätzlich lehnten zwei Patienten die postoperative POCD-Messung ab. Beide Patienten waren im postoperativen Verlauf mit dem Auftreten von Delir auffällig; es lässt sich also nicht ausschließen, dass auch sie ein POCD hatten. Die Anzahl an postoperativ ausgeschlossenen Patienten ist mit 5 von 33 (15,2 %) relativ hoch, was jedoch aufgrund der Größe der durchgeführten Operationen zu erwarten war. Die Dropoutrate ist jedoch vergleichbar mit der von anderen Studien mit einem ähnlichen Zeitpunkt des Follow-ups. Zum Vergleich hatte beispielsweise die ISPOCD1 Studie 17 % Dropout beim Follow-up nach sieben Tagen (1011 von 1218 Patienten) [Moller et al., 1998]. Bei POCD-Studien mit einem ersten Follow-up nach 7 bis 21 Tagen findet sich eine durchschnittliche Dropoutrate von 5,4 % und bei

Studien mit einem Follow-up nach 22 bis 132 Tagen eine durchschnittliche Dropoutrate von 19 % [Newman et al., 2007].

#### 5.4.2 Testbedingungen

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die Beeinflussung der Testergebnisse durch die äußeren Rahmenbedingungen bei der Durchführung der Baseline und postoperativen POCD Messung. Wir versuchten, die Tests stets in einem ruhigen Raum ohne äußere Störungen durchzuführen. Da dies jedoch nicht immer möglich war, mussten die Messungen teilweise im Doppelzimmer mit Zimmernachbarn durchgeführt werden oder wurden, vor allem bei der Baselinemessung, durch Pflegepersonal oder Ärzte kurzzeitig unterbrochen. Weil die postoperativen Messungen teilweise auf der Intensivstation durchgeführt wurden, kam es hier zu einer entsprechenden Geräuschkulisse. Dadurch dass wir die meisten Baselinemessungen am Tag der Transplantation durchführten, kommt als weiterer Störfaktor die Aufregung der Patienten dazu. Dennoch war die Compliance bei der Baselinemessung sehr gut, da die Patienten die Studienteilnahme in der Regel als angenehme Ablenkung empfanden. Rasmussen et al. empfehlen einen Abstand von ein bis zwei Wochen zwischen Baselinemessung und Operation, um den Einfluss von Müdigkeit und Nervosität möglichst gering zu halten. Zusätzlich empfehlen sie die Anwendung von Fragebögen zur Erfassung von Stimmungsschwankungen und Nervosität [Rasmussen et al., 2001]. Außerdem mussten die Baselinemessungen teilweise spät abends oder früh am Morgen durchgeführt werden, wodurch die Patienten möglicherweise nicht ihre bestmögliche Leistung erbringen konnten.

#### 5.4.3 Test/Retest Reliabilität

Zur Beurteilung einer Veränderung in neuropsychologischen Tests benötigen diese eine hohe Test/Retest Reliabilität. Lowe und Rabbit untersuchten diese für die Testbatterie der ISPOCD Studie und fanden in ihrer Studie eine geringe Test/Retest Reliabilität für den Concept Shifting Test und den Stroop Color Word Test. Sie begründen dies durch die Möglichkeit der abrupten Verbesserung des Abschneidens in diesen Tests durch die Anwendung einer neuen Lösungsstrategie. Dies beinhaltet die Möglichkeit der Anwendung verschiedener Performance Strategien, beispielsweise mit dem Ziel einer maximalen Genauigkeit oder einer maximalen Geschwindigkeit (Speed-Error Trade-off) [Lowe et al., 1998]. Der Lern- oder Übungseffekt muss bei der mehrfachen Anwendung von neurokognitiven Tests berücksichtigt werden. Er bringt mehrere Schwierigkeiten in der



Beurteilung der Ergebnisse von neuropsychologischen Tests mit sich. Beim Vergleich der durchschnittlichen Ergebnisse einer bestimmten Patientengruppe kann es durch den Lerneffekt zur Verschleierung einer Verschlechterung der Ergebnisse in einem Teil der Gruppe kommen. Durch eine Verbesserung der Ergebnisse bei einem Teil der Patienten durch einen Lerneffekt und einer Verschlechterung der Ergebnisse bei einem anderen Teil der Patienten durch ein POCD kann das durchschnittliche Ergebnis im Vergleich zur Baselineuntersuchung gleich bleiben [Newman, 1995, Rubens et al., 2007]. Auch bei der Beurteilung des individuellen Abschneidens kann der Lerneffekt das Ergebnis beeinflussen. So ist es beispielsweise denkbar, dass der Lerneffekt die Verschlechterung der kognitiven Funktion kompensiert, wodurch das individuelle Abschneiden in den Tests sich nicht verändert [Rubens et al., 2007].

Zur Minimierung des Lerneffektes gibt es verschiedene Ansätze wie die Auswahl von Tests mit geringem Lerneffekt [Rasmussen et al., 2001] oder die Verwendung von Tests mit parallelen Versionen [Rubens et al., 2007]. Eine Methode zum Assessment des Lerneffekts ist beispielsweise die Verwendung einer Kontrollgruppe [Newman, 1995]. Durch den Lerneffekt kann es zu einer Unterschätzung der Inzidenz von POCD in dieser Studie gekommen sein.

#### 5.4.4 Keine Kontrollgruppe für die POCD Berechnung

Für die Berechnung von POCD haben Methoden, die eine Kontrollgruppe verwenden, den Vorteil, dass in diesen Verfahren der Standardfehler und der Lerneffekt durch die Wiederholte Durchführung der Tests berücksichtigt werden. So bietet beispielsweise der „Reliable Change Index“ (RCI) im Vergleich mit den 20-20 und 1-SD Methoden die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Die 20-20 Methode bietet dabei jedoch die höchste Sensitivität [Lewis et al., 2006].

In dieser Studie wurde auf eine Kontrollgruppe verzichtet, da es sich als schwierig herausgestellt hat, ein vergleichbares Patientenkollektiv zu den lungentransplantierten Patienten zu finden. Patienten, die zur Listung stationär in der Klinik blieben, waren nicht lange genug stationär, um die POCD Messungen in einem vergleichbaren zeitlichen Abstand durchzuführen. Zudem war der Abstand zwischen den Terminen zur Reevaluation zu lang, um die zweite Messung nachholen zu können. Die Patienten für die zweite Messung noch einmal in die Klinik einzubestellen, hielten wir aufgrund der teils sehr weiten

Anfahrt für unangebracht. Zusätzlich ist durch die Selektion von besonders motivierten Patienten eine Verzerrung der Ergebnisse in der Kontrollgruppe möglich. Eine Kontrollgruppe aus Patienten, die nicht zur Lungentransplantation gelistet sind, hielten wir für unangebracht, da es sich bei diesen Patienten um ein spezielles Patientenkollektiv mit komplexen Vorerkrankungen handelt und der Einfluss von Lungenerkrankungen auf die Kognition aus bisherigen Studien bekannt ist [Schou et al., 2012, Smith et al., 2014].

## 6. Zusammenfassung

### 6.1 Lungentransplantation und neurokognitive Funktionsstörungen

Seit der ersten Lungentransplantation beim Menschen durch das Team um J. D. Hardy 1963 hat sich das Verfahren zu einer etablierten Therapiealternative entwickelt [Gottlieb et al., 2004]. Weltweit wurden im Jahr 2014 insgesamt 3973 Lungentransplantationen durchgeführt, wovon 295 auf Deutschland entfielen [Branger, 2016, Yusen et al., 2016]. In Deutschland existieren derzeit 15 Lungentransplantationszentren [DSO, 2017]. Die Überlebensraten nach Lungentransplantation gibt die ISHLT für zwischen Januar 1990 und Juni 2014 transplantierte Patienten mit 80 % 1-Jahresüberleben, 65 % 3-Jahresüberleben, 54 % 5-Jahresüberleben und 32 % 10-Jahresüberleben an [Yusen et al., 2016]. Durch die Fortschritte bei der Überlebenszeit nach Lungentransplantation wird die Frage nach der Lebensqualität der transplantierten Patienten immer wichtiger. Der einerseits signifikant verbesserten Lebensqualität nach Lungentransplantation stehen Hinweise auf eine Verschlechterung der kognitiven Funktion gegenüber [Cohen et al., 2014, Limbos et al., 2000, Smith et al., 2014]. In dieser Arbeit wurden als Endpunkte die neurokognitiven Funktionsstörungen postoperatives Delir und frühes postoperatives kognitives Defizit (POCD) untersucht.

POCD ist eine in den letzten Jahren vermehrt ins Blickfeld der Forschung gerückte postoperative Komplikation, die von Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und verminderter Konzentrationsfähigkeit charakterisiert ist [Engelhard et al., 2005]. POCD ist in der Regel reversibel, kann jedoch in etwa 1 % der Fälle persistieren [Abildstrom et al., 2000]. Dabei wird häufig zwischen frühem POCD und spätem POCD unterschieden. Die Inzidenz von frühem POCD liegt je nach untersuchtem Patientenkollektiv zwischen 12,5 % und 53 % [Gao et al., 2005, Johnson et al., 2002, Moller et al., 1998, Monk et al., 2008, Rasmussen et al., 2003]. Spätes POCD ist hingegen mit 5,6 % bis 14,3 % seltener [Johnson et al., 2002, Moller et al., 1998, Monk et al., 2008, Rasmussen et al., 2003]. Die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für POCD sind Alter, niedriger Bildungsgrad, vorbestehende kognitive Beeinträchtigung, längere Anästhesiedauer und postoperatives Delir [Moller et al., 1998, Monk et al., 2008, Rasmussen et al., 2003, Rudolph et al., 2008]. POCD ist bezüglich des Outcomes für Patienten mit einer erhöhten Mortalität und dem vorzeitigen Ausscheiden aus dem Arbeitsmarkt assoziiert [Monk et al., 2008, Steinmetz et al., 2009].

Von POCD muss man das postoperative Delir abgrenzen. Delir ist eine Bewusstseinsstörung, die mit Veränderungen kognitiver Funktionen oder dem Auftreten von Wahrnehmungsstörungen einhergeht [Klugkist et al., 2008]. Das postoperative Delir unterscheidet sich pathophysiologisch nicht von anderen Delirformen und tritt in der Mehrzahl der Fälle erstmals am zweiten und dritten postoperativen Tag auf [Ansaloni et al., 2010, Gallinat et al., 1999]. Je nach Studie und Patientenkollektiv finden sich Angaben zur Inzidenz zwischen 11,4 % und 41 % [Böhner et al., 2000, Litaker et al., 2001, van der Mast et al., 1999, Williams-Russo et al., 1992]. Die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für postoperatives Delir sind Alter, vorbestehende kognitive Beeinträchtigung, schlechte Alltagsfunktionsfähigkeit, Alkoholabusus und postoperative Schmerzen [Litaker et al., 2001, Lynch et al., 1998, Noimark, 2009, Robinson et al., 2009, van der Mast et al., 1999]. Für das Outcome der Patienten bedeutet postoperatives Delir einen längeren Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt sowie eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne postoperativem Delir [Ansaloni et al., 2010, Ely et al., 2004, Robinson et al., 2009, Thomason et al., 2005]. Delir ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine postoperative kognitive Beeinträchtigung [Girard et al., 2010].

## 6.2 Methodik

Es wurden 73 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 33 Patienten transplantiert wurden. Von diesen 33 Patienten konnten bei 24 Patienten die vollständigen prä-, intra- und postoperativen Messungen durchgeführt werden. Diese 24 Patienten wurden für die statistische Auswertung herangezogen. Zur Detektion von POCD wurde bei den Patienten präoperativ und frühestens am achten postoperativen Tag eine Testbatterie bestehend aus drei neuropsychologischen Tests durchgeführt. Die Batterie beinhaltet Verbal Learning Test, Stroop Color Word Test und Concept Shifting Test. Sie basiert auf der in der ISPOCD1 Studie etablierten Testbatterie [Moller et al., 1998]. Aus diesen Tests verwendeten wir insgesamt sechs Messwerte, die wir zur Berechnung von POCD anhand der 20-20 Methode heranzogen. Um einen Patienten als POCD positiv zu klassifizieren, muss in 20 % der Tests eine Verschlechterung um mindestens 20 % im Vergleich zu seinem Ausgangswert auftreten. Zum Screening auf postoperatives Delir wurden die Intensivbriefe ausgewertet und zusätzlich am zweiten und dritten postoperativen Tag NuDeSc und CAM-ICU verwendet. Während der Narkoseeinleitung sowie intraoperativ wurde mithilfe von NIRS

eine zerebrale Oximetrie durchgeführt, um den Einfluss von Abfällen der regionalen Sauerstoffsättigung ( $rSO_2$ ) auf postoperatives Delir und POCD analysieren zu können.

### 6.3 Ergebnisse

Von den 24 Patienten entwickelten 10 ein postoperatives Delir (41,7 %) und 14 ein POCD (58,3 %). Es gab keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne Delir (q-Werte zwischen  $q=0,336$  und  $q=1,000$ ) oder Patienten mit und ohne POCD (p-Werte zwischen  $p=0,955$  und  $p=1,000$ ) bezüglich der intraoperativen  $rSO_2$ . Eine längere Operationsdauer konnte als unabhängiger Risikofaktor für POCD identifiziert werden. Ein weiterer möglicher Risikofaktor für POCD ist der Bedarf einer Rethorakotomie im stationären Verlauf. Für die Entstehung eines postoperativen Delirs konnte die Dauer der Einlungenventilation als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Bezüglich des Outcomes der Patienten zeigte sich, dass sowohl Patienten mit postoperativem Delir als auch Patienten mit POCD eine längere Zeit auf der Intensivstation verbrachten als Patienten ohne. Patienten mit intraoperativen  $rSO_2$  Abfällen auf unter 75 % ihres Ausgangswertes wurden signifikant länger nachbeatmet ( $q=0,025$ ) und zeigten einen Trend zu längerer postoperativer Liegezeit auf der Intensivstation ( $p=0,031$ ,  $q=0,078$ ).

### 6.4 Fazit

Die hohen Inzidenzen von postoperativem Delir und POCD, die in dieser Studie gemessen wurden, ähneln den in bisher durchgeführten Studien zur kognitiven Funktion nach Lungentransplantationen gefundenen Daten [Cohen et al., 2014, Smith et al., 2014]. Wir konnten zwar keinen Zusammenhang zwischen  $rSO_2$  Abfällen und postoperativen kognitiven Funktionsstörungen finden, jedoch zeigt sich gerade beim postoperativen Delir ein Trend hin zu längeren  $rSO_2$  Abfällen, sodass weitere Studien mit einer größeren Power in dieser Richtung weiterhin angebracht sind. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Ausmaß des operativen Traumas und die dadurch ausgelöste Inflamationsreaktion in diesem Kollektiv einen starken Einfluss auf die Entwicklung von postoperativen neurokognitiven Funktionsstörungen zu haben scheint.

## 7. Literaturverzeichnis

Abildstrom, H., Rasmussen, L.S., Rentowl, P., Hanning, C.D., Rasmussen, H., Kristensen, P.A., Moller, J.T.

Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction.

Acta Anaesthesiol Scand. 44 (2000) 1246-1251

Ansaloni, L., Catena, F., Chattat, R., Fortuna, D., Franceschi, C., Mascitti, P., Melotti, R.M.

Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery.

Br J Surg. 97 (2010) 273-280

APA, A.P.A.

"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition)", 1994

Bedford, P.D.

Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people.

Lancet. 269 (1955) 259-263

Bellelli, G., Morandi, A., Davis, D.H., Mazzola, P., Turco, R., Gentile, S., Ryan, T., Cash, H., Guerini, F., Torpilliesi, T., Del Santo, F., Trabucchi, M., Annoni, G., MacLulich, A.M.

Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people.

Age Ageing. 43 (2014) 496-502

Bergeron, N., Dubois, M.J., Dumont, M., Dial, S., Skrobik, Y.

Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool.

Intensive Care Med. 27 (2001) 859-864

Böhner, H., Schneider, F., Stierstorfer, A., Weiss, U., Gabriel, A., Friedrichs, R., Miller, C., Grabitz, K., Müller, E., Sandmann, W.

Durchgangssyndrome nach gefäßchirurgischen Operationen Zwischenergebnisse einer prospektiven Untersuchung.

Der Anaesthesist. 49 (2000) 427-433

Borowicz, L.M., Goldsborough, M.A., Selnes, O.A., McKhann, G.M.

Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 10 (1996) 105-111; quiz 111-102

Branger, P.S., Undine

"Eurotransplant Annual Report 2015"

Eurotransplant Foundation, 2016

Browne, S.M., Halligan, P.W., Wade, D.T., Taggart, D.P.

Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery.

J Thorac Cardiovasc Surg. 126 (2003) 1061-1064

Bucerius, J., Gummert, J.F., Borger, M.A., Walther, T., Doll, N., Falk, V., Schmitt, D.V., Mohr, F.W.

Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery.

The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 127 (2004) 57-64

Burkhardt, C.S., Dell-Kuster, S., Gamberini, M., Moeckli, A., Grapow, M., Filipovic, M., Seeberger, M.D., Monsch, A.U., Strebel, S.P., Steiner, L.A.

Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 24 (2010) 555-559

Casati, A., Fanelli, G., Pietropaoli, P., Proietti, R., Tufano, R., Danelli, G., Fierro, G., De Cosmo, G., Servillo, G.

Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia.

Anesthesia & Analgesia. 101 (2005) 740-747

Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., Mukaetova-Ladinska, E.B.

The neuroinflammatory hypothesis of delirium.

Acta neuropathologica. 119 (2010) 737-754

Chang, Y.-L., Tsai, Y.-F., Lin, P.-J., Chen, M.-C., Liu, C.-Y.

Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit.

American journal of critical care. 17 (2008) 567-575

Cibelli, M., Fidalgo, A.R., Terrando, N., Ma, D., Monaco, C., Feldmann, M., Takata, M., Lever, I.J., Nanchahal, J., Fanselow, M.S.

Role of interleukin-1 $\beta$  in postoperative cognitive dysfunction.

Annals of neurology. 68 (2010) 360-368

Cohen, D.G., Christie, J.D., Anderson, B.J., Diamond, J.M., Judy, R.P., Shah, R.J., Cantu, E., Bellamy, S.L., Blumenthal, N.P., Demissie, E.

Cognitive function, mental health, and health-related quality of life after lung transplantation.

Annals of the American Thoracic Society. 11 (2014) 522-530

Cooper, J., Pearson, F., Patterson, G., Todd, T., Ginsberg, R., Goldberg, M., DeMajo, W.

Technique of successful lung transplantation in humans.

The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 93 (1987) 173-181

de Tournay-Jetté, E., Dupuis, G., Bherer, L., Deschamps, A., Cartier, R., Denault, A.

The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery.

Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 25 (2011) 95-104  
Demikhov, V.P.

[Transplantation of the heart, lungs and other organs].

Eksp Khir Anesteziol. 14 (1969) 3-8  
DSO, D.S.O. (2017)

Lungentransplantation

(<https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lungentransplantation.html>)

Stand: 11.01.2017

Dumas, A., Dupuis, G.H., Searle, N., Cartier, R.

Early versus late extubation after coronary artery bypass grafting: effects on cognitive function.

Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 13 (1999) 130-135

Edmonds Jr, H.L. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. Heart Surg Forum, 2002. 225-228.

Ely, E., Gautam, S., Margolin, R., Francis, J., May, L., Speroff, T., Truman, B., Dittus, R., Bernard, G., Inouye, S.

The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay.

Intensive care medicine. 27 (2001a) 1892-1900

Ely, E.W., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R.P., Dittus, R.

Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU).

JAMA. 286 (2001b) 2703-2710

Ely, E.W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G.R., Inouye, S.K.

Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).

Critical care medicine. 29 (2001c) 1370-1379

Ely, E.W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S.M., Harrell, F.E., Jr., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Dittus, R.S.

Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit.

JAMA. 291 (2004) 1753-1762

Emery, C.F., Green, M.R., Suh, S.

Neuropsychiatric function in chronic lung disease: the role of pulmonary rehabilitation.

Respiratory care. 53 (2008) 1208-1216

Emery, C.F., Schein, R.L., Hauck, E.R., MacIntyre, N.R.



Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Health Psychology. 17 (1998) 232

Engelhard, K., Werner, C.

Postoperatives kognitives Defizit.

Der Anaesthesist. 54 (2005) 588-594

Fillinger, M.P., Rassias, A.J., Guyre, P.M., Sanders, J.H., Beach, M., Pahl, J., Watson, R.B., Whalen, P.K., Yeo, K.-T.J., Yeager, M.P.

Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery.

Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 16 (2002) 163-169

Fried, T.R., Bradley, E.H., Towle, V.R., Allore, H.

Understanding the treatment preferences of seriously ill patients.

New England Journal of Medicine. 346 (2002) 1061-1066

Furtmüller, R., Schlag, M.G., Berger, M., Hopf, R., Huck, S., Sieghart, W., Redl, H.

Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor antagonistic effect.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 301 (2002) 168-173

Gallinat, J., Möller, H.-J., Moser, R., Hegerl, U.

Das postoperative Delir Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie.

Der Anaesthesist. 48 (1999) 507-518

Gao, L., Taha, R., Gauvin, D., Othmen, L.B., Wang, Y., Blaise, G.

Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery.

CHEST Journal. 128 (2005) 3664-3670

Gaudreau, J.D., Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., Roy, M.A.

Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale.

J Pain Symptom Manage. 29 (2005) 368-375

Girard, T.D., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Gordon, S.M., Canonico, A.E., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W.

Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness.

Crit Care Med. 38 (2010) 1513-1520

Girard, T.D., Pandharipande, P.P., Ely, E.W.

Delirium in the intensive care unit.

Critical Care. 12 (2008) S3

Golden, C.J.

Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test.

J Clin Psychol. 32 (1976) 654-658

Gottlieb, J., Greer, M., Sommerwerck, U., Deuse, T., Witt, C., Schramm, R., Hagl, C., Strueber, M., Smits, J.M.

Introduction of the lung allocation score in Germany.

Am J Transplant. 14 (2014) 1318-1327

Gottlieb, J., Welte, T., Höper, M., Strüder, M., Niedermeyer, J.

Lungentransplantation.

Der Internist. 45 (2004) 1246-1260

Graubner, B.

"ICD-10-GM 2017 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme"

Deutscher Ärzteverlag, 2017

Guenther, U., Popp, J., Koecher, L., Muders, T., Wrigge, H., Ely, E.W., Putensen, C.

Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients.

J Crit Care. 25 (2010) 144-151

Gunther, M.L., Morandi, A., Ely, E.W.

Pathophysiology of delirium in the intensive care unit.

Critical care clinics. 24 (2008) 45-65

Hanning, C.D.

Postoperative cognitive dysfunction.

Br J Anaesth. 95 (2005) 82-87

Hardy, J.D.

The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964).

Transplant Proc. 31 (1999) 25-29

Hardy, J.D., Eraslan, S., Dalton, M.L., Jr., Alican, F., Turner, M.D.

Re-implantation and homotransplantation of the lung: laboratory studies and clinical potential.

Ann Surg. 157 (1963) 707-718

Haverich, A., Borst, H.-G., Schäfers, H.J.

Perspektiven der Lungentransplantation.

Dtsch Arztebl. 88 (1991) B-1711-B-1717

Hayes, T.L., Larimer, N., Adami, A., Kaye, J.A.

Medication adherence in healthy elders: small cognitive changes make a big difference.

Journal of aging and health. (2009)

Helkala, E.L., Kivipelto, M., Hallikainen, M., Alhainen, K., Heinonen, H., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A.

Usefulness of repeated presentation of Mini-Mental State Examination as a diagnostic procedure--a population-based study.

Acta Neurol Scand. 106 (2002) 341-346

Hemmerling, T., Bluteau, M., Kazan, R., Bracco, D.

Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry.

British journal of anaesthesia. 101 (2008) 870-875

Herrmann, M., Ebert, A.D., Galazky, I., Wunderlich, M.T., Kunz, W.S., Huth, C.

Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery.

Stroke. 31 (2000) 645-650

Hoffman, B., Blumenthal, J., Carney, R., O'Hayer, C., Freedland, K., Smith, P., Babyak, M., Davis, R., Mathew, J., Martinu, T.

Changes in neurocognitive functioning following lung transplantation.

American Journal of Transplantation. 12 (2012) 2519-2525

Hong, S.W., Shim, J.K., Choi, Y.S., Kim, D.H., Chang, B.C., Kwak, Y.L.

Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry.

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 33 (2008) 560-565

Hopkins, R.O., Suchyta, M.R., Farrer, T.J., Needham, D.

Improving post-intensive care unit neuropsychiatric outcomes: understanding cognitive effects of physical activity.

American journal of respiratory and critical care medicine. 186 (2012) 1220-1228

Inouye, S.K., van Dyck, C.H., Alessi, C.A., Balkin, S., Siegel, A.P., Horwitz, R.I.

Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium.

Ann Intern Med. 113 (1990) 941-948

Iwata, M., Inoue, S., Kawaguchi, M., Takahama, M., Tojo, T., Taniguchi, S., Furuya, H.

Jugular bulb venous oxygen saturation during one-lung ventilation under sevoflurane-or propofol-based anesthesia for lung surgery.

Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 22 (2008) 71-76

Jensen, A.R., Rohwer, W.D.

The Stroop color-word test: a review.

Acta psychologica. 25 (1966) 36-93

Jensen, B.O., Hughes, P., Rasmussen, L.S., Pedersen, P.U., Steinbrüchel, D.A.

Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting.

Circulation. 113 (2006) 2790-2795

Johnson, T., Monk, T., Rasmussen, L.S., Abildstrom, H., Houx, P., Korttila, K., Kuipers, H.M., Hanning, C.D., Siersma, V.D., Kristensen, D., Canet, J., Ibanaz, M.T., Moller, J.T., Investigators, I.

Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients.

Anesthesiology. 96 (2002) 1351-1357

Kalavrouziotis, D., Voisine, P., Mohammadi, S., Dionne, S., Dagenais, F.

High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass.

The Annals of thoracic surgery. 93 (2012) 148-154

Kamler, M., Pizanis, N.

Aktueller Stand der Lungentransplantation.

Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie. 27 (2013) 235-242

Klugkist, M., Sedemund-Adib, B., Schmidtke, C., Schmucker, P., Sievers, H.H., Huppe, M.

[Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU): diagnosis of postoperative delirium in cardiac surgery].

Anaesthesist. 57 (2008) 464-474

Krenk, L., Rasmussen, L.S., Kehlet, H.

New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction.

Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 54 (2010) 951-956

Langer, R.M.

Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation.

Transplant Proc. 43 (2011) 1221-1222

Lawlor, P.G.

Delirium and dehydration: some fluid for thought?

Supportive care in cancer. 10 (2002) 445-454

Lewis, M.S., Maruff, P., Silbert, B.S., Evered, L.A., Scott, D.A.

The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery.

Acta Anaesthesiol Scand. 50 (2006) 50-57

Limbos, M.M., Joyce, D.P., Chan, C.K., Kesten, S.

Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients.

CHEST Journal. 118 (2000) 408-416

Lin, R., Zhang, F., Xue, Q., Yu, B.

Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD.

The Journal of arthroplasty. 28 (2013) 494-497

Litaker, D., Locala, J., Franco, K., Bronson, D.L., Tannous, Z.

Preoperative risk factors for postoperative delirium.

Gen Hosp Psychiatry. 23 (2001) 84-89

Lowe, C., Rabbitt, P.

Test\ re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: theoretical and practical issues.

Neuropsychologia. 36 (1998) 915-923

Lütz, A., Radtke, F.M., Franck, M., Seeling, M., Gaudreau, J.D., Kleinwächter, R., Kork, F., Zieb, A., Heymann, A., Spies, C.D.

Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)–Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum.

AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie. 43 (2008) 98-102

Lynch, E.P., Lazor, M.A., Gellis, J.E., Orav, J., Goldman, L., Marcantonio, E.R.

The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium.

Anesth Analg. 86 (1998) 781-785

Mahanna, E.P., Blumenthal, J.A., White, W.D., Croughwell, N.D., Clancy, C.P., Smith, L.R., Newman, M.F.

Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting.

Ann Thorac Surg. 61 (1996) 1342-1347

Marcantonio, E.R., Goldman, L., Orav, E.J., Cook, E.F., Lee, T.H.

The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium.

The American journal of medicine. 105 (1998) 380-384

Margreiter, R.

History of Lung and Heart-Lung Transplantation, With Special Emphasis on German-Speaking Countries.

Transplant Proc. 48 (2016) 2779-2781

Martin, K., Wiesner, G., Breuer, T., Lange, R., Tassani, P.

The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients.

Anesthesia & Analgesia. 107 (2008) 1783-1790

Moller, J.T., Cluitmans, P., Rasmussen, L.S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C.D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P.M., Kristensen, P.A., Biedler, A., van Beem, H., Fraidakis, O., Silverstein, J.H., Beneken, J.E., Gravenstein, J.S.

Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction.

Lancet. 351 (1998) 857-861

Monk, T.G., Weldon, B.C., Garvan, C.W., Dede, D.E., van der Aa, M.T., Heilman, K.M., Gravenstein, J.S.

Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery.

Anesthesiology. 108 (2008) 18-30

Morimoto, Y., Yoshimura, M., Utada, K., Setoyama, K., Matsumoto, M., Sakabe, T.

Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly.

Journal of anesthesia. 23 (2009) 51-56

Murkin, J.M., Adams, S.J., Novick, R.J., Quantz, M., Bainbridge, D., Iglesias, I., Cleland, A., Schaefer, B., Irwin, B., Fox, S.

Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study.

Anesthesia & Analgesia. 104 (2007) 51-58

Murkin, J.M., Falter, F., Granton, J., Young, B., Burt, C., Chu, M.

High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients.

Anesthesia & Analgesia. 110 (2010) 350-353

Murkin, J.M., Newman, S.P., Stump, D.A., Blumenthal, J.A.

Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery.

Ann Thorac Surg. 59 (1995) 1289-1295

Nasseri, M., Beger, H., Eisele, R., Federmann, H., Kaspar, F., Keilbach, H., Kintzonidis, D., Klein, H., Kölbel, R., Kötter, D.

Die klinische Lungentransplantation und ihre spezielle Problematik.

Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie. 322 (1968) 537-542

Newman, M.F., Grocott, H.P., Mathew, J.P., White, W.D., Landolfo, K., Reves, J.G., Laskowitz, D.T., Mark, D.B., Blumenthal, J.A.

Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery.

Stroke. 32 (2001a) 2874-2881

Newman, M.F., Kirchner, J.L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R.H., Mark, D.B., Reves, J.G., Blumenthal, J.A.

Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery.

New England Journal of Medicine. 344 (2001b) 395-402

Newman, S., Klinger, L., Venn, G., Smith, P., Harrison, M., Treasure, T.

Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery.

J Psychosom Res. 33 (1989) 227-233

Newman, S., Stygall, J., Hirani, S., Shaefi, S., Maze, M.

Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review.

Anesthesiology. 106 (2007) 572-590

Newman, S.P.

Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery.

Ann Thorac Surg. 59 (1995) 1351-1355

Noimark, D.

Predicting the onset of delirium in the post-operative patient.

Age Ageing. 38 (2009) 368-373

Ouimet, S., Kavanagh, B.P., Gottfried, S.B., Skrobik, Y.

Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium.

Intensive Care Med. 33 (2007) 66-73

Rabbitt, P., Abson, V.

'Lost and found': some logical and methodological limitations of self-report questionnaires as tools to study cognitive ageing.

Br J Psychol. 81 ( Pt 1) (1990) 1-16

Ramlawi, B., Rudolph, J.L., Mieno, S., Feng, J., Boodhwani, M., Khabbaz, K., Levkoff, S.E., Marcantonio, E.R., Bianchi, C., Sellke, F.W.

C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery.

Surgery. 140 (2006) 221-226

Rasmussen, L.S., Johnson, T., Kuipers, H.M., Kristensen, D., Siersma, V.D., Vila, P., Jolles, J., Papaioannou, A., Abildstrom, H., Silverstein, J.H., Bonal, J.A., Raeder, J., Nielsen, I.K., Korttila, K., Munoz, L., Dodds, C., Hanning, C.D., Moller, J.T., Investigators, I.

Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients.

Acta Anaesthesiol Scand. 47 (2003) 260-266

Rasmussen, L.S., Larsen, K., Houx, P., Skovgaard, L.T., Hanning, C.D., Moller, J.T., Dysfunction, I.g.T.I.S.o.P.C.

The assessment of postoperative cognitive function.

Acta Anaesthesiol Scand. 45 (2001) 275-289

Reents, W., Muellges, W., Franke, D., Babin-Ebell, J., Elert, O.

Cerebral oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during coronary artery bypass grafting and early postoperative cognitive function.

The Annals of thoracic surgery. 74 (2002) 109-114

Reitan, R.M.

The relation of the trail making test to organic brain damage.

J Consult Psychol. 19 (1955) 393-394

Robinson, T.N., Eiseman, B.

Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management.

Clinical interventions in aging. 3 (2008) 351

Robinson, T.N., Raeburn, C.D., Tran, Z.V., Angles, E.M., Brenner, L.A., Moss, M.

Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes.

Annals of surgery. 249 (2009) 173-178

Rothenhäusler, H.-B., Ehrentraut, S., Stoll, C., Schelling, G., Kapfhammer, H.-P.

The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study.

General hospital psychiatry. 23 (2001) 90-96

Rubens, F.D., Boodhwani, M., Nathan, H.

Interpreting studies of cognitive function following cardiac surgery: a guide for surgical teams.

Perfusion. 22 (2007) 185-192

Rudolph, J., Marcantonio, E., Culley, D., Silverstein, J., Rasmussen, L., Crosby, G., Inouye, S.

Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction.

Anaesthesia. 63 (2008) 941-947

Salluh, J.I., Soares, M., Teles, J.M., Ceraso, D., Raimondi, N., Nava, V.S., Blasquez, P., Ugarte, S., Ibanez-Guzman, C., Centeno, J.V., Laca, M., Grecco, G., Jimenez, E., Arias-Rivera, S., Duenas, C., Rocha, M.G., Delirium Epidemiology in Critical Care Study, G.

Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study.

Crit Care. 14 (2010) R210

Schmitt, T.-K., Pajonk, F.-G.

Postoperatives Delir beim Intensivpatienten.

Der Anaesthesist. 57 (2008) 403

Schoen, J., Meyerrose, J., Paarmann, H., Heringlake, M., Hueppe, M., Berger, K.-U.

Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial.

Critical care. 15 (2011) R218

Schou, L., Ostergaard, B., Rasmussen, L.S., Rydahl-Hansen, S., Phanareth, K.

Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review.

Respir Med. 106 (2012) 1071-1081

Schram, M.T., Euser, S.M., De Craen, A.J., Witteman, J.C., Frölich, M., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M., Westendorp, R.G.

Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age.

Journal of the American Geriatrics Society. 55 (2007) 708-716

Schuermans, M.J., Shortridge-Baggett, L.M., Duursma, S.A.

The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium.

Research and theory for nursing practice. 17 (2003) 31-50

Shoja, M.M., Tubbs, R.S., Ardalan, M.R., Loukas, M., Phagava, H., Cohen-Gadol, A.A.



A testimony to the history of heart and lung transplantation: English translation of Demikhov's paper, "Transplantation of the Heart, Lungs and other Organs".

Int J Cardiol. 143 (2010) 230-234

Silbert, B., Evered, L., Scott, D.A., McMahon, S., Choong, P., Ames, D., Maruff, P., Jamrozik, K.

Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery.

Anesthesiology. 122 (2015) 1224-1234

Simen, A.A., Bordner, K.A., Martin, M.P., Moy, L.A., Barry, L.C.

Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation.

Therapeutic advances in chronic disease. 2 (2011) 175-195

Slater, J.P., Guarino, T., Stack, J., Vinod, K., Bustami, R.T., Brown, J.M., Rodriguez, A.L., Magovern, C.J., Zaubler, T., Freundlich, K.

Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery.

The Annals of thoracic surgery. 87 (2009) 36-45

Smith, P.J., Rivelli, S., Waters, A., Reynolds, J., Hoyle, A., Flowers, M., Davis, R., Palmer, S.M., Mathew, J., Durheim, M.

Neurocognitive changes after lung transplantation.

Annals of the American Thoracic Society. 11 (2014) 1520-1527

Späth-Schwalbe, E., Hansen, K., Schmidt, F., Schrezenmeier, H., Marshall, L., Burger, K., Fehm, H.L., Born, J.

Acute Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Endocrine and Central Nervous Sleep Functions in Healthy Men 1.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 83 (1998) 1573-1579

Steinmetz, J., Christensen, K.B., Lund, T., Lohse, N., Rasmussen, L.S., Group, I.

Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction.

Anesthesiology. 110 (2009) 548-555

Stilley, C.S., Bender, C.M., Dunbar-Jacob, J., Sereika, S., Ryan, C.M.

The impact of cognitive function on medication management: three studies.

Health Psychology. 29 (2010) 50

Stransky, M., Schmidt, C., Ganslmeier, P., Grossmann, E., Haneya, A., Moritz, S., Raffer, M., Schmid, C., Graf, B.M., Trabold, B.

Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation.

Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 25 (2011) 968-974

Stroop, J.R.

Studies of interference in serial verbal reactions.

Journal of experimental psychology. 18 (1935) 643

Stump, D.A.

Selection and clinical significance of neuropsychologic tests.

Ann Thorac Surg. 59 (1995) 1340-1344

Thabut, G., Mal, H., Cerrina, J., Darteville, P., Dromer, C., Velly, J.-F., Stern, M., Loirat, P., Leseche, G., Bertocchi, M.

Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis.

American journal of respiratory and critical care medicine. 171 (2005) 786-791

Thomason, J.W., Shintani, A., Peterson, J.F., Pun, B.T., Jackson, J.C., Ely, E.W.

Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients.

Crit Care. 9 (2005) R375-381

Trzepacz, P.T.

Update on the neuropathogenesis of delirium.

Dementia and geriatric cognitive disorders. 10 (1999) 330-334

Trzepacz, P.T., Baker, R.W., Greenhouse, J.

A symptom rating scale for delirium.

Psychiatry Res. 23 (1988) 89-97

Trzepacz, P.T., Mittal, D., Torres, R., Kanary, K., Norton, J., Jimerson, N.

Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 13 (2001) 229-242

Van den Boogaard, M., Schoonhoven, L., Van der Hoeven, J.G., Van Achterberg, T., Pickkers, P.

Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study.

International journal of nursing studies. 49 (2012) 775-783

Van Der Elst, W., Van Boxtel, M.P., Van Breukelen, G.J., Jolles, J.

Rey's verbal learning test: normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation.

Journal of the International Neuropsychological Society. 11 (2005) 290-302

Van der Elst, W., Van Boxtel, M.P., Van Breukelen, G.J., Jolles, J.

The Concept Shifting Test: adult normative data.

Psychol Assess. 18 (2006a) 424-432

Van der Elst, W., Van Boxtel, M.P., Van Breukelen, G.J., Jolles, J.

The Stroop Color-Word Test influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range.

Assessment. 13 (2006b) 62-79

van der Mast, R.C.

Pathophysiology of delirium.

Journal of geriatric psychiatry and neurology. 11 (1998) 138-145

van der Mast, R.C., van den Broek, W.W., Fekkes, D., Pepplinkhuizen, L., Habbema, J.D.F.

Incidence of and preoperative predictors for delirium after cardiac surgery.

Journal of psychosomatic research. 46 (1999) 479-483

van Dijk, D., Spoor, M., Hijman, R., Nathoe, H.M., Borst, C., Jansen, E.W., Grobbee, D.E., de Jaegere, P.P., Kalkman, C.J., Group, O.S.

Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery.

Jama. 297 (2007) 701-708

Van Harten, A., Scheeren, T., Absalom, A.

A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia.

Anaesthesia. 67 (2012) 280-293

Voyer, P., Champoux, N., Desrosiers, J., Landreville, P., McCusker, J., Monette, J., Savoie, M., Richard, S., Carmichael, P.H.

Recognizing acute delirium as part of your routine [RADAR]: a validation study.

BMC Nurs. 14 (2015) 19

Waage, A., Slupphaug, G., Shalaby, R.

Glucocorticoids inhibit the production of IL 6 from monocytes, endothelial cells and fibroblasts.

European journal of immunology. 20 (1990) 2439-2443

Williams-Russo, P., Urquhart, B.L., Sharrock, N.E., Charlson, M.E.

Post-Operative Delirium: Predictors and Prognosis in Elderly Orthopedic Patients.

Journal of the American Geriatrics Society. 40 (1992) 759-767

Yao, F.-S.F., Tseng, C.-C.A., Ho, C.-Y.A., Levin, S.K., Illner, P.

Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery.

Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 18 (2004) 552-558

Yeh, H.-M., Lau, H.-P., Lin, P.-L., Sun, W.-Z., Mok, M.S.

Convulsions and refractory ventricular fibrillation after intrathecal injection of a massive dose of tranexamic acid.

The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 98 (2003) 270-272

Yusen, R.D., Edwards, L.B., Dipchand, A.I., Goldfarb, S.B., Kucheryavaya, A.Y., Levvey, B.J., Lund, L.H., Meiser, B., Rossano, J.W., Stehlik, J.

The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant.

The Journal of Heart and Lung Transplantation. 35 (2016) 1170-1184

## 8. Abbildungs und Tabellenverzeichnis

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Publikationen zum Suchbegriff "(operation) AND cognitive dysfunction" bei Pubmed pro Jahr .....	9
Abbildung 2: Studienprotokoll .....	22
Abbildung 3: Verbal Learning Test .....	23
Abbildung 4: Stroop-Color-Word-Test 1.....	24
Abbildung 5: Stroop-Color-Word-Test 2.....	24
Abbildung 6: Stroop-Color-Word-Test 3.....	24
Abbildung 7: Concept Shifting Test Teil A .....	25
Abbildung 8: Concept Shifting Test Teil B.....	25
Abbildung 9: Concept Shifting Test Teil C.....	26
Abbildung 10: Randomisierungsbaum .....	33
Abbildung 11: Scatterplots .....	49

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlussursachen .....	34
Tabelle 2: Basischarakteristika Baselinekollektiv n=50 .....	35
Tabelle 3: Basischarakteristika operiertes Kollektiv n=24 .....	35
Tabelle 4: Leistungsdiagnosen Baselinekollektiv und operiertes Kollektiv .....	35
Tabelle 5: Nebendiagnosen Baselinekollektiv und operiertes Kollektiv .....	36
Tabelle 6: Baseline Ergebnisse der POCD-Messungen .....	37
Tabelle 7: Postoperative Ergebnisse der POCD-Messungen .....	37
Tabelle 8: Veränderung der Ergebnisse der einzelnen Patienten zwischen den beiden POCD-Messungen .....	38
Tabelle 9: Basischarakteristika und präoperative Daten „POCD positiv“ vs. „POCD negativ“ .....	39
Tabelle 10: Intra- und postoperative Daten "POCD positiv" vs. "POCD negativ" .....	41
Tabelle 11: Regionale Sauerstoffsättigung der Gruppen „POCD nein“ vs. „POCD ja“ .....	42
Tabelle 12: Basischarakteristika und präoperative Daten der Gruppen „Delir positiv“ vs. „Delir negativ“ .....	43
Tabelle 13: Intra- und postoperative Daten "Delir positiv" vs. "Delir negativ" .....	45
Tabelle 14: Regionale Sauerstoffsättigung der Gruppen „Delir nein“ vs. „Delir ja“ .....	46
Tabelle 15: Ergebnisse der Korrelationsanalysen für postoperatives IL-6 .....	48
Tabelle 16: Ergebnisse der Korrelationsanalysen für rSO <sub>2</sub> Entsättigungen und Einlungenventilation .....	48
Tabelle 17: Basischarakteristika und Outcome der Patienten die einen Abfall der Sättigung unter 75% ihres Ausgangswertes zeigten .....	50
Tabelle 18: Basischarakteristika und Outcome der Patienten die einen Abfall der rSO <sub>2</sub> unter 50% zeigten .....	51

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
APA	American Psychiatric Association
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CRS	Confusion Rating Scale
CST	Concept Shifting Test
DOS	Delirium Observation Screening Scale
DRS	Delirium Rating Scale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DSST	Digit Symbol Substitution Test
ECLS	Extracorporeal life support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 $\beta$
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin 10
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation

ISPOCD	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
LAS	Lung Allocation Score
MMSE	Mini-Mental Status Test
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NuDeSc	Nursing Delirium Scale
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
RADAR	Recognizing acute delirium as part of your routine tool
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
rSO <sub>2</sub>	Regionale Sauerstoffsättigung
SCWT	Stroop Color Word Test
TK	Thrombozytenkonzentrat
TMT	Trailmaking Test
VLT	Verbal Learning Test
1-SD Methode	Standardabweichungsmethode



## 10. Danksagung

Mein Dank gilt zuerst allen Patienten, die sich dazu bereiterklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Dies ist in einer derartigen Ausnahmesituation, in der sie sich vor einer solch großen Operation befunden haben, nicht selbstverständlich. Es kann somit in diesem Rahmen nicht genug gewürdigt werden. Auch allen Mitarbeitern der involvierten Stationen möchte ich an dieser Stelle danken, da die Durchführung der prä- und postoperativen Tests ohne ihre Rücksichtnahme und Unterstützung nicht möglich gewesen wäre. Dabei müssen das gesamte Transplantationsteam und insbesondere die Kollegen aus der Anaesthesiologischen Klinik hervorgehoben werden.

Ein großer Dank gilt Frau PD Dr. med. Vera von Dossow, die mich als Doktormutter hervorragend betreut hat und bei Problemen immer ein offenes Ohr hatte. Auch während Durststrecken konnte sie mich immer wieder bei der Durchführung des Projekts motivieren. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Roland Tomasi, der mich insbesondere bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützte. Zudem konnte ich von beiden im Rahmen einer Famulatur und des Praktischen Jahres viel lernen. Auch bei den übrigen Mitgliedern der Forschungsgruppe und vor allem meinen Mitdoktoranden möchte ich mich an dieser Stelle für die gegenseitige Unterstützung bedanken.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Familie. Ohne eure Begleitung und Hilfe auf meinem gesamten Lebensweg wäre nichts davon möglich gewesen. Vielen Dank, liebe Eltern, nicht nur für die finanzielle Unterstützung während meines Studiums, sondern vor allem für die vielen Gespräche, Telefonate und Besuche. Auch meinen Geschwistern Michael und Victoria möchte ich danken. Von euch habe ich, auch wenn ich der große Bruder bin, viel gelernt.

Meiner Frau Carina möchte ich für die viele Unterstützung während des Studiums und beim Verfassen dieser Arbeit danken. Du hast mich beim Lernen für die Staatsexamina immer unterstützt und meine diversen unbeholfenen Formulierungen in dieser Arbeit verbessert. Dies kann ich dir nicht hoch genug anrechnen.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Peter Mathias Klemm, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Neurokognitive Funktion vor und nach Lungentransplantation –  
Einfluss der zerebralen Oxygenierung“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 04.03.2019

Mathias Klemm

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand